

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**ESTUDIO Y CORRELACIÓN DEL FENOTIPO CUTÁNEO, LA
SENSIBILIDAD CUTÁNEA LA RADIACIÓN
ULTRAVIOLETA Y LAS VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN
MC1R EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO EN
UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Pablo de la Cueva Dobao

Bajo la dirección de los doctores

Pablo Lázaro Ochaíta

José A. Avilés Izquierdo

Jesús Millán-Núñez

Madrid, 2011

**“ESTUDIO Y CORRELACIÓN DEL FENOTIPO
CUTÁNEO, LA SENSIBILIDAD CUTÁNEA A LA
RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y LAS VARIANTES
ALÉLICAS DEL GEN MC1R EN PACIENTES CON
MELANOMA CUTÁNEO EN UNA POBLACIÓN
ESPAÑOLA.”**

TESIS DOCTORAL

PABLO DE LA CUEVA DOBAO

MADRID. AÑO 2011

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de los doctores Pablo Lázaro Ochaita, José Antonio Avilés Izquierdo y Jesús Millán Núñez-Cortés en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de doctor presentada por D. Pablo de la Cueva Dobao.

A Cristina, mi mujer, y a mi hija Paula que gracias a su apoyo, cariño y comprensión me han dado la inspiración, energía y tiempo necesarios para realizar este proyecto.

A mis padres y hermanos, que son el espejo en donde reflejarme.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros y amigos José Antonio Avilés y Pablo Lázaro, por sus enseñanzas en la ciencia dermatológica y en el importante campo del melanoma en particular.

A todos los miembros del Servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón y del Hospital Infanta Leonor por su amistad, comprensión y haberme dado la oportunidad de crecer como profesional y persona.

A José María Bellón, matemático y estadístico del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Gregorio Marañón y Virginia Sebastián, matemática del Hospital Infanta Leonor.

A Lara Fernández y Gloria Ribas, científicas del CNIO, por su ayuda inestimable en el campo de la genética.

A César de la Cueva Spínola por su inestimable y desinteresada contribución en las tareas burocráticas y técnicas.

ÍNDICE

1. Introducción.....	14
1.1. Melanoma.....	14
1.1.1. Epidemiología global del melanoma	14
1.1.2. Situación en España.....	16
1.1.3. Factores de riesgo.....	18
1.1.3.1 Factores ambientales.....	18
1.1.3.2. Factores genéticos.....	25
1.1.4. Prevención.....	28
1.2. Pigmentación cutánea.....	29
1.2.1. Genes implicados en la pigmentación cutánea.....	29
1.2.2. Métodos objetivos de cuantificación de la pigmentación cutánea.....	33
1.2.3. Pigmentación constitucional y pigmentación facultativa.....	36
1.3. Sensibilidad a la Radiación Ultravioleta (RUV).....	40
1.3.1. Aspectos fenotípicos.....	40
1.3.2. Clasificación por fototipos.....	41
1.3.3. Dosis eritema mínima (DEM).....	42
1.3.4. Respuestas de la pigmentación cutánea a la radiación UV.....	46
1.3.5. Relación entre la pigmentación cutánea y la sensibilidad a la RUV.....	49
1.4. Gen del receptor de la melanocortina 1.....	50
1.4.1. MC1R y fenotipo cutáneo.....	50
1.4.2. MC1R y melanoma.....	54
2. Objetivos.....	60
3. Material y métodos.....	61

3.1. Selección de pacientes.....	61
3.2. Obtención de datos.....	61
3.2.1. Cuestionario.....	61
3.2.2. Exploración física.....	62
3.2.3 Fototipo cutáneo.....	62
3.2.4. Las características de los melanomas.....	63
3.2.5. Cuantificación objetiva de la pigmentación cutánea.....	63
3.2.6. Sensibilidad cutánea a la RUV.....	64
3.2.7. Capacidad de producción de melanina.....	64
3.2.8. Secuenciación del gen del receptor de la melanocortina.....	65
3.3. Estudio descriptivo de las variables.....	66
3.4. Correlación entre las distintas variables.....	72
3.5. Aspectos Éticos.....	74
4. Resultados.....	76
4.1. Estudio descriptivo de la población muestral.....	76
4.1.1. Lugar de nacimiento.....	76
4.1.2. Edad.....	76
4.1.3. Sexo.....	76
4.1.4. Localización del melanoma.....	76
4.1.5. Tipo histológico.....	77
4.1.6. Espesor del melanoma.....	77
4.1.7. Ulceración del melanoma.....	78
4.1.8. Presencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).....	78
4.1.9. Presencia de otros tumores malignos (no cutáneos).....	78
4.1.10. Hábito tabáquico.....	79

4.1.11. Antecedentes familiares de melanoma.....	79
4.1.12. Color de piel.....	80
4.1.13. Color de pelo.....	80
4.1.14. Color de ojos.....	81
4.1.15. Número de nevus melanocíticos.....	81
4.1.16. Presencia de lentigos solares.....	81
4.1.17. Exposición solar crónica.....	82
4.1.18. Exposición solar intermitente.....	82
4.1.19. Quemaduras solares en la infancia.....	82
4.1.20. Dosis eritema mínima (DEM).....	83
4.1.21. Fototipo cutáneo.....	83
4.1.22. Variantes alélicas de MC1R.....	84
4.1.23. Eritema y pigmentación constitucional y facultativa.....	86
4.1.24. Eritema y pigmentación tras la exposición a RUV-B de banda estrecha...	87
4.2. Análisis de la relación entre las diferentes variables.....	89
4.2.1. Correlación entre el fototipo cutáneo y color de la piel.....	89
4.2.2. Análisis del fototipo cutáneo y el color de ojos.....	90
4.2.3. Asociación entre el fototipo global y el color de pelo.....	90
4.2.4. Relación entre el número de nevus melanocíticos y el fototipo cutáneo.....	91
4.2.5. Relación entre el fototipo cutáneo y la presencia de lentigos.....	91
4.2.6. Asociación entre la exposición solar crónica y la presencia de lentigos.....	92
4.2.7. Correlación entre la presencia de lentigos y la exposición solar intermitente.....	92
4.2.8. Asociación entre el fototipo cutáneo y las quemaduras solares en la infancia.....	92

4.2.9. Relación entre el fototipo cutáneo y la DEM.....	93
4.2.10. Comparación de la pigmentación y el eritema objetivos y el color de piel observado.....	94
4.2.11. Relación entre el color de pelo y la medición de la pigmentación y eritema cutáneos objetivos.....	95
4.2.12. Asociación entre el color de ojos y la pigmentación y eritema cutáneos...	96
4.2.13. Relación entre el número de nevus y el grado de eritema y pigmentación.....	97
4.2.14. Cantidad de melanina y eritema en relación a las quemaduras solares en la infancia.....	97
4.2.15. DEM y su relación con los valores de pigmentación y eritema.....	97
4.2.16. Relación entre el fototipo cutáneo, el eritema y pigmentación en estado basal y tras la irradiación con UVB.....	97
4.2.17. Correlación entre antecedentes familiares de melanoma y las variantes alélicas de MC1R.....	100
4.2.18. Correlación entre color de piel y las variantes alélicas de MC1R.....	101
4.2.19. Correlación entre las variantes alélicas de MC1R y el color de ojos.....	102
4.2.20. Distribución de las variantes alélicas de MC1R según el color del pelo.....	104
4.2.21. Correlación entre el número de nevus melanocíticos y las variantes alélicas de MC1R.....	105
4.2.22. Correlación entre la presencia de lentigos solare y las variantes de MC1R.....	106
4.2.23. Correlación entre las variantes alélicas de MC1R y haber presentado quemaduras solares en la infancia.....	106

4.2.24. Correlación entre la DEM y las variantes alélicas de MC1R.....	108
4.2.25. Correlación entre las variantes de MC1R y e fototipo cutáneo.....	108
4.2.26. Relación entre las variantes alélicas de MC1R y el eritema y pigmentación basal y tras la radiación con UVB.....	110
4. 3. Correlación entre las variantes alélicas de MC1R de forma individualizada con el fenotipo cutáneo y la sensibilidad a la RUV.....	113
4.3.1. V60L.....	113
4.3.2. T314T.....	115
4.3.3. D294H.....	116
4.3.4. R151C.....	118
4.3.5. R160W.....	120
5. Discusión.....	122
5.1. Caracterización fenotípica y de la sensibilidad cutánea a la RUV.....	122
5.1.1. Datos epidemiológicos.....	122
5.1.2. Localización del melanoma.....	122
5.1.3. Características histológicas del melanoma.....	123
5.1.4. Hábito tabáquico.....	125
5.1.5. Antecedentes familiares de melanoma.....	125
5.1.6. Color de piel, color de pelo, color de ojos, número de nevus y lentigos solares en la población muestral.....	126
5.1.7. Historia personal de exposición solar.....	128
5.1.8. Quemaduras solares en la infancia.....	129
5.1.9. DEM.....	130
5.1.10. Fototipo cutáneo.....	132
5.1.11. Pigmentación y eritema constitucional y facultativo.....	133

5.1.12. Cambios en la pigmentación y el eritema objetivo tras la exposición a radiación UVB de banda estrecha.....	135
5.1.13. Asociación entre el fototipo cutáneo, la DEM tras la radiación UVB de banda estrecha y el color de piel.....	136
5.1.14. Asociación entre fototipo cutáneo, la DEM tras la radiación UVB de banda estrecha y el color de ojos.....	137
5.1.15. Asociación entre fototipo cutáneo, la DEM tras la radiación UVB de banda estrecha y el color de pelo.....	137
5.1.16. Relación entre el número de nevus y el fototipo.....	138
5.1.17. Asociación entre la presencia de lentigos solares, el fototipo cutáneo y la historia personal de exposición solar.....	139
5.1.18. Relación entre el fototipo cutáneo y haber padecido quemaduras solares en la infancia.....	141
5.1.19. Comparación del estudio de la sensibilidad cutánea a la RUV entre la clasificación de Fitzpatrick y la estimación de la DEM.....	141
5.1.20. Comparación entre la medición del color de piel mediante métodos colorimétricos y la inspección clínica.....	143
5.1.21. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativo y el color de pelo.....	144
5.1.22. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativo y el color de ojos.....	144
5.1.23. Relación entre el fenotipo cutáneo y el número de nevus melanocíticos.....	145
5.1.24. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y	

facultativos y la estimación de la sensibilidad a la RUV tras la irradiación con RUVB de banda estrecha (DEM).....	146
5.1.25. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativos en estado basal y tras la irradiación de RUV-B y el fototipo cutáneo.....	147
5.2. Caracterización genotípica del gen MC1R y su relación con las características fenotípicas y la sensibilidad cutánea a la RUV de los pacientes con melanoma.....	150
5.2.1. Frecuencia de las variantes alélicas de MC1R.....	150
5.2.1.1. Estudios sobre población general.....	150
5.2.1.2. Estudios casos-control sobre melanoma.....	151
5.2.2. Relación entre los polimorfismos de MC1R Y la pigmentación cutánea...	153
5.2.3. Asociación de MC1R y el color de ojos.....	154
5.2.4. MC1R y el color de pelo.....	155
5.2.5. Relación entre MC1R y el número de nevus melanocíticos.....	158
5.2.6. Presencia de lentigos y MC1R.....	158
5.2.7. Relación entre las variantes alélicas de MC1R y la sensibilidad cutánea a la RUV.....	159
5.3. Correlación entre las variantes alélicas V60L, T314T, D294H, R151C y R160W con el fenotipo y la sensibilidad cutánea a la RUV.....	161
5.3.1. V60L.....	162
5.3.2. T314T.....	162
5.3.3. D294H.....	163
5.3.4. R151C.....	164
5.3.5. R160W.....	164

6. Conclusiones.....	166
7. Bibliografía.....	169
8. Anexos.....	206

1. Introducción

1.1. Melanoma

1.1.1. Epidemiología global del melanoma

En los últimos cincuenta años, la tasa de incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en la población de raza caucásica en ambos sexos, todas las edades, a lo largo de todo el mundo (1). En Estados Unidos se ha ascendido de 7,5 casos por 100.000 habitantes en 1973 a 21,9 casos por 100.000 habitantes en el año 2002 (2). Sin embargo, la extrapolación de datos epidemiológicos de los países anglosajones puede no reflejar la realidad de la población mediterránea, con fenotipo, genotipo y costumbres de exposición solar muy diferentes.

Algunos autores consideran que el incremento de incidencia de melanoma cutáneo no es real, sino que corresponde a un aumento de diagnóstico de casos indolentes (3). Sin embargo, el ascenso de la mortalidad por melanoma y de la incidencia de tumores primarios de alto espesor detectados en algunos estudios indica que este incremento de incidencia no es sólo aparente (4,5). La mayor incidencia se sitúa en Australia, Norte de Europa y Sudáfrica (5).

En Europa, aproximadamente 26.100 hombres y 33.300 mujeres son diagnosticados cada año de melanoma, de los cuales 8300 hombres y 7600 mujeres mueren por el mismo. Es el octavo tumor maligno más frecuente en las mujeres y el decimoséptimo en varones (6,7). Aunque constituye solamente el 4% de los tumores malignos de piel, es responsable de más del 75% de las muertes.

En el Norte de Europa, donde las tasas de incidencia son elevadas, la tasa de mortalidad se ha estabilizado desde el año 1990, fundamentalmente en la población joven, probablemente porque existen campañas de prevención bien organizadas (9). En el sur y este de Europa, sin embargo, la mortalidad presenta un ascenso (5,10).

En Estados Unidos una persona cada hora fallece por un melanoma metastásico. Mientras la mortalidad ha descendido en la población de 20 a 45 años, ha experimentado un aumento muy acusado en los sujetos de más de 45 años, especialmente en los mayores de 65 años (8).

El melanoma es básicamente un tumor maligno que afecta a la raza blanca. Los individuos de raza afroamericana desarrollan melanoma con una frecuencia veinte veces menor que los de raza blanca. Los hispanicos experimentan un riesgo de presentar un melanoma seis veces inferior que los caucásicos. Sin embargo, una vez identificada esta neoplasia las tasas de mortalidad en los individuos afroamericanos e hispanicos es mayor debido a una frecuencia más elevada de melanomas lentiginosos acrales y la existencia de diagnósticos más tardíos.

El melanoma en Estados Unidos presenta una predilección por el sexo femenino hasta los 40 años de vida, si bien a partir de esta edad la proporción se invierte encontrándose mayor incidencia en el sexo masculino (11). En el mundo, de los 160000 nuevos casos de melanoma estimados en el año 2002, las mujeres fueron afectadas con una proporción ligeramente mayor que los hombres (0,97/1). Sin embargo, de las 41.000 muertes estimadas de melanoma en ese mismo año, los hombres presentaban una frecuencia mayor (1,2/1).

En Estados Unidos existe un aumento de incidencia de melanoma a medida que descendemos de latitud, postulándose la radiación ultravioleta como factor influyente en esta tendencia. Sin embargo, en Europa el gradiente es inverso, siendo mayor la incidencia de melanoma en las latitudes altas. Esta diferencia se explica por el gradiente del color de piel en Europa con individuos de piel más clara en el norte y más oscura en el sur (12).

1.1.2. Situación en España

Como se dijo con anterioridad, la extrapolación de los datos epidemiológicos de otros países, fundamentalmente anglosajones, no son reales en nuestra población, con características fenotípicas, genotípicas y costumbres de exposición solar muy diferentes. Los resultados encontrados en estudios de ciertas áreas geográficas españolas hacen ver claramente que nuestras tasas son específicas y diferentes, no sólo de las de Estados Unidos y Australia, sino también del resto de los países europeos, en particular los nórdicos.

Los principales registros de cáncer en España corresponden a las provincias de Navarra, Zaragoza, Tarragona, Granada, Mallorca, Murcia, Canarias, Albacete, Asturias y Cuenca, que engloban aproximadamente el 15% de la población española (13).

En España, el melanoma no es tan frecuente como en otros países desarrollados. Representa el 1,3 y el 2,5% de los tumores malignos en varones y mujeres, respectivamente. Las tasas más altas de incidencia son las de Tarragona en los varones (6,81/100.000 habitantes) y Gerona en las mujeres (8,24/100.000 habitantes), mientras que las más bajas corresponden a Canarias en los varones (3,55/100.000 habitantes) y a Zaragoza en las mujeres (4,27/100.000 habitantes). Estas tasas sitúan a España por debajo de la mayoría de los países de Europa.

Desde 1975 (población de España: 35,7 millones de habitantes) hasta el año 2004 (población de 41,0 millones de habitantes), aproximadamente 14.190 personas murieron en España debido al melanoma (6). Entre estos dos años la tasa de mortalidad ascendió de 0,3 a 1,3/100.000 personas/años en los hombres y de 0,2 a 0,8 en mujeres.

Los factores de mal pronóstico para la supervivencia más importantes son el grosor tumoral, la edad avanzada, el sexo masculino, la existencia de infiltrado inflamatorio, la

edad avanzada y la presencia de ulceración, como demostraron en un amplio estudio Nagore y colaboradores (14).

El único intento de registro de incidencia de melanoma a nivel nacional fue realizado por la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) al crear en el año 1997 el Registro Nacional de Melanoma. Los datos de 1997 fueron presentados en el Congreso Nacional de 1998 con una cifra cercana de 6-7 casos nuevos por 100.000 habitantes (15). En el sexo masculino existe un aumento marcado desde 1975 a 1990 y después un ascenso más lento. En las mujeres desde el año 1994 existe una estabilización de la tasa de mortalidad, pero hubo un ascenso claro de la mortalidad entre 1975 y 1994 (16).

En el área sanitaria del presente estudio (área 1 de la Comunidad de Madrid) la incidencia anual ascendió de 30 casos anuales en 1994 a 58 casos en el 2001 (15). La tasa de supervivencia a los 5 años es del 76,4% y a los 10 años del 57,5%.

El aumento de los melanomas en la cohorte poblacional nacida de 1895 a 1950 sugiere que esta población tuvo un aumento en la exposición de los agentes etiológicos (probablemente la exposición solar intensa e intermitente en edades tempranas). El uso de métodos de protección solar (cambios en los hábitos de exposición solar y utilización de cremas protectoras) y el diagnóstico precoz se postulan como las mayores causantes del descenso de mortalidad de las cohortes nacidas a partir del año 1950. Si seguimos perfeccionando la detección precoz, las conductas saludables y la educación para la salud lo más probable es que las tasas de mortalidad puedan descender (17).

Marcocal y colaboradores estudiaron los casos de melanoma cutáneo en los años comprendidos entre 1988 y 2006 en un hospital de tercer nivel de Barcelona. Observaron que las tasas de incidencia de melanoma se multiplicaron por 6 en un período de 19 años (18).

Nagore comparó recientemente los casos de melanoma familiar y esporádico en una población española (19). La frecuencia de melanoma cutáneo familiar varía dependiendo del área geográfica. Las diferencias son debidas a la relación entre las características de cada población y el clima. En los casos de melanoma familiar se ha observado que son diagnosticados a edades más tempranas y con espesores tumorales menores. Esta diferencia estadística se debe probablemente a la sensibilización por parte de los familiares y a la detección precoz del melanoma. Ser pelirrojo es el factor implicado con mayor importancia en la aparición de melanoma familiar (20).

1.1.3. Factores de riesgo

El mecanismo patogénico implicado en el desarrollo del melanoma no se conoce bien en la actualidad. Sin embargo, es indudable la existencia de una interacción de factores ambientales y genéticos. Múltiples estudios han recogido los factores de riesgo de melanoma en diversas poblaciones (21,22).

Los factores que se relacionan con más fuerza en la probabilidad de padecer melanoma son la exposición solar, la presencia de nevus clínicamente atípicos, el poseer más de 50 nevus melanocíticos comunes, pelo claro, piel clara, ojos azules o verdes, fototipo bajo, presencia de pecas y daño actínico (23-37). Elwood, en Inglaterra, evidenció que el pertenecer a clases altas es un factor de riesgo de melanoma, aunque existen motivos raciales y de accesibilidad a la sanidad que pueden actuar de sesgos (38).

1.1.3.1. Factores ambientales

Hay evidencias acerca de la posibilidad de que existan al menos dos vías para el desarrollo de un melanoma (39). En primer lugar, un estímulo crónico de la radiación ultravioleta (RUV) en los individuos con una mayor sensibilidad a las agresiones solares (rubios, pelirrojos, fototipos bajos) y que presentan signos de daño actínico

crónico y otros tumores cutáneos. En segundo lugar, una predisposición individual a la proliferación de estirpes melanocitarias, los denominados pacientes «nevogénicos» en los que la RUV tendría un papel etiopatogénico con menor peso que en la anterior vía, puesto que actuaría fundamentalmente como iniciador. En estos dos supuestos se asume el hecho, aceptado de una forma general, de que la exposición al sol es un factor causal fundamental (36, 40,41). Sin embargo, estas dos vías explican un gran porcentaje de los melanomas, pero no dan fundamento a otros melanomas que se desarrollan en áreas con poca (plantas de los pies, región perianal, axilas) o nula (mucosas) exposición a la RUV.

En 1991, el “Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation and the Skin” estableció que el único factor exógeno causal de melanoma cutáneo en la población blanca era la exposición solar (42). Conclusiones similares obtuvieron en la “International Association for Research on Cancer”, que revisaron con gran detalle la relación entre melanoma y exposición solar, y aceptaron ésta como la principal causa de melanoma cutáneo en humanos.

Gandini en el año 2005 (41) realizó un meta-análisis de 57 estudios sobre el riesgo de la exposición solar en el desarrollo de melanoma. La exposición solar fue clasificada en intermitente, crónica o total. El patrón intermitente se refería a las actividades fundamentalmente recreativas que tienen lugar al sol como deportes acuáticos, estancias en la playa, etc. La exposición crónica correspondía a las labores ocupacionales. El riesgo relativo (RR) final obtenido era de 1,34 (1,02-1,77) que sugería una relación débil pero estadísticamente significativa entre la RUV total y el riesgo de melanoma. En los estudios analizados existía una gran heterogeneidad. Los publicados anteriormente al año 1990 presentaban un RR mayor (1,75) que los posteriores (0,92).

La exposición intermitente se asociaba de forma consistente con el melanoma (RR=1,61). Si se ajustaba a los fenotipos de piel blanca y a los pacientes con fototipos bajos la asociación era más elevada con un RR de 2,35 y 2,32, respectivamente.

Con respecto a la exposición solar crónica no se encontró relación estadísticamente significativa (RR=0,95). En algunos estudios bien conducidos se encontró incluso una asociación inversa (43-45).

Las quemaduras solares se relacionaron de forma consistente con la aparición de melanoma con un RR global de 2,03. Existía cierta variabilidad y, en latitudes altas y en personas de piel clara, el riesgo relativo era superior. Con respecto a las quemaduras solares en la infancia existe una evidencia consistente de una asociación positiva de melanoma, con un RR de 1,99. La hipótesis desarrollada por varios autores de relacionar exclusivamente las quemaduras solares en la infancia con el melanoma no es apoyada por Pfahlberg, que observa que el aumento de riesgo de melanoma tras varias quemaduras solares es independiente de la época de la vida en la que se produjeron las mismas (46).

Espinosa Arranz (47) y colaboradores realizaron un cuestionario sobre la exposición solar a 116 pacientes que habían padecido melanoma y 235 controles. La exposición solar continua debida a motivos residenciales u ocupacionales se asociaba a un odds ratio (OR) de 2,0. En los individuos que pasaban largas temporadas de vacaciones con exposiciones solares el OR encontrado fue de 2,2. También concluyeron que el uso de pantallas solares era un factor protector para el advenimiento de melanoma cutáneo, aunque en otros estudios este efecto no ha podido ser demostrado (48,49).

Hay autores que consideran que las quemaduras solares es un indicador importante de exposición solar intermitente y esto es congruente con los datos de que la población de

latitudes altas con piel clara presenta más episodios de quemaduras tras exposiciones intermitentes (44,50-55).

Por tanto, el patrón de la exposición solar décadas antes del diagnóstico de melanoma parece importante (56-58). Los efectos de la RUV son modificadas por respuestas cutáneas que tienen como objetivo proteger el organismo. El aumento de riesgo asociado con la exposición intermitente puede deberse a que las exposiciones tienen lugar en localizaciones relativamente desprotegidas, presentando una alta transmisión a nivel de los melanocitos. Una exposición regular en una piel bronceada o más gruesa bloquea con mayor eficacia la RUV.

En un estudio realizado en sujetos de Francia, Alemania y Bélgica se demostró un riesgo aumentado de melanoma en zonas con clima soleado ($RR=2,7$) (59). Este riesgo es mayor ($RR=4,3$) cuando se había residido en dichas regiones en los primeros 10 años de vida. Los mismos autores asociaron la exposición de las lámparas de bronceado con el melanoma (60).

Bataille estudió el riesgo de melanoma asociado con la utilización de camas de bronceado. Sólo obtuvo un aumento de riesgo en pacientes jóvenes y fototipos bajos, encontrando en general poca relación con la aparición de melanoma (61). Osterlind tampoco observó relación entre la exposición artificial a la RUV y melanoma (55).

Caini y colaboradores efectuaron un meta-análisis que incluía 16.180 casos de melanoma cutáneo de 24 estudios durante los años 1984-2007. Los autores observaron un riesgo aumentado de padecer melanoma cutáneo en las regiones corporales fotoexpuestas comparado con otras zonas (1). De hecho, Curtin, en una publicación del año 2005, mantiene que las alteraciones moleculares están más relacionadas con el tipo y grado de daño actínico presente en la piel donde asienta el melanoma que con el subtipo de melanoma cutáneo (62).

El estudio de Curtin, Nagore y colaboradores mostraba la necesidad de caracterizar a los pacientes que presentaban melanoma cutáneo según el grado y el tipo de daño actínico recibido en la piel sobre la que se desarrollaban. Para ello obtuvieron los datos referentes a las características epidemiológicas, fenotípicas y los antecedentes personales y familiares de cáncer en 789 pacientes de melanoma en España (63). Los pacientes referían, o era manifiestamente evidente, que el melanoma se había desarrollado sobre un área de piel expuesta al sol durante todo el año (exposición crónica; EC) en 172 de los casos (21,8 %); se encontraba en un área expuesta sólo durante los meses de verano (exposición intermitente; EI) en 533 casos (67,6 %); y estaba en una localización oculta a la radiación solar en 84 casos (no expuesta; NE) (10,6 %). La región de cabeza y cuello fue la localización más frecuente en las zonas EC, el tronco en las zonas EI y las acrales en las zonas NE. En las zonas EC se encontró un porcentaje muy elevado de lentigo maligno melanoma (LMM), en las EI el 75 % era melanoma de extensión superficial (MES) y el mayor porcentaje de melanoma lentiginoso acral (MLA) se encontró en zonas NE. Tanto los melanomas en zonas NE como en EC presentaron una afectación predominante de pacientes de mayor edad (58 y 63% de pacientes mayores de 60 años, respectivamente, frente a sólo un 30% en localización EI, en la que predominaron los pacientes de mediana edad, 40-60 años, con un 41%). El espesor tumoral fue significativamente mayor en zonas NE y, en menor medida, en zonas EC, que en zonas EI. Se encontró un nevus melanocítico preexistente en el 39 % de los casos de melanomas en zonas EI, frente al 25 % en zonas EC y el 22% en zonas NE. Se observó una mayor frecuencia de pacientes con antecedentes de quemaduras solares sobre el área del melanoma y de tabaquismo en el grupo de melanomas localizados en zonas EI y EC respecto a aquellos con melanoma en zonas NE. Respecto al fenotipo de los pacientes no encontraron diferencias estadísticamente

significativas respecto al fototipo, el color del pelo y de los ojos. Como conclusión de este estudio, se pone de manifiesto que la gran mayoría de los melanomas se desarrollan sobre áreas de piel expuestas de forma intermitente a la luz solar (68% de los casos). Estos casos se presentan en pacientes que, en un elevado porcentaje, tienen múltiples nevus comunes y atípicos, y recuerdan haberse quemado la piel donde se ha desarrollado el melanoma. Se trata de melanomas principalmente del tipo extensión superficial, posiblemente desarrollados con un crecimiento lento y un diagnóstico relativamente precoz (menor espesor tumoral al diagnóstico) y es posible que se hayan desarrollado a partir de un nevus preexistente (64). En segundo lugar, existe un grupo de melanomas que se presentan en áreas de piel expuestas de forma crónica. En estos pacientes, con una mayor edad al diagnóstico del melanoma, se observaban múltiples signos de daño actínico crónico (lentigos, queratosis actínicas) (65), tenían predominantemente pocos nevus y tenían una historia personal de exposición solar crónica profesional con quemaduras solares en el área del melanoma.

El grupo de Cho (66) examinó los factores de riesgo de melanoma en la raza blanca en 3 estudios prospectivos muy amplios que incluían 178000 individuos. Identificaron los factores de riesgo y construyeron un modelo estadístico. La edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de melanoma (67,68), el alto número de nevus (69), la presencia de nevus atípicos (70), la historia de quemaduras solares importantes y el color de pelo claro se asociaron significativamente con un elevado riesgo de melanoma.

Los Datos de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) mostraron un aumento de incidencia de melanoma con la edad. En su modelo observaron que una historia de múltiples quemaduras solares era una gran predictora de riesgo de melanoma como también fue observado en la revisión sistemática de 29 estudios casos controles realizado por Elwood (58). Una evaluación de 16 estudios casos-control calcularon que

el riesgo relativo de melanoma en cada quemadura solar es del 2,0 (1,6-2,6) (71). Con respecto al color de pelo, congruente con el estudio de Cho es el análisis de 10 estudios casos-control realizado por Bliss en el que establece que el riesgo relativo de melanoma para los sujetos con pelo castaño claro es de 1,49, con pelo rubio 1,84 y pelirrojos de 2,38 (72). Un nivel educacional alto (73) se ha relacionado con aumento de riesgo de tener melanoma, con espesores más bajos.

Hasta la fecha existen pocos trabajos que estudien la relación existente entre la medición objetiva de la sensibilidad a la RUV (cálculo de la dosis eritema mínima (DEM)) y el melanoma, revelando resultados dispares. Beitner et al (74) encontraron menores DEM en pacientes con melanoma que en pacientes controles. Chiarugi et al (75) en el año 2009 realizaron un estudio de casos y controles en el que comparan la DEM y la relación con el melanoma cutáneo en una población mediterránea y observaron un exceso de riesgo del 18% por cada 10 mJ/cm² (UVB de banda ancha) de reducción de DEM. Brenner también encontró relación entre DEM y melanoma en una población italiana en otro estudio de casos y controles (76). Por el contrario, Lock-Andersen (77) y Azizi (78) no observaron estas diferencias entre pacientes de melanoma, cáncer cutáneo no melanoma y controles.

El papel de la RUV ha sido estudiado en otros tumores como son los linfomas, donde se ha visto que la exposición ocupacional a los RUV reduce el riesgo de padecer linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y linfoma B difuso de células grandes. En contraposición se ha observado un aumento de riesgo de mieloma con la exposición en la edad adulta a la RUV crónica (79). La exposición solar también se ha sugerido como factor reductor de riesgo de esclerosis múltiple (80).

1.1.3.2. Factores genéticos

Existen diversos factores genéticos que aumentan el riesgo de presentar melanoma. Las alteraciones genéticas en el melanoma aparecen como combinaciones particulares de lesiones que interrumpen un preciso grupo de vías moleculares, cada una de las cuales presenta un papel crucial en el desarrollo de esta proliferación neoplásica maligna (81).

La activación patológica de la vía de proliferación melanocítica se debe principalmente al desarrollo de una mutación activadora de BRAF, o en menor medida de N-RAS. Ambas mutaciones son excluyentes entre sí en cuanto a su aparición. Por tanto, la presencia de una mutación de BRAF va acompañada de ausencia de mutación en la familia RAS y viceversa.

La mutación de *BRAF*, fundamentalmente una sustitución fosfomimética en el dominio de activación de la quinasa V600E, es la mutación somática más prevalente en el melanoma, con una prevalencia del 27-70% (82). La distribución con la que aparece esta mutación en función del tipo de exposición solar sugiere una posible relación etiológica con los RUV. Esta mutación también es frecuente en otras neoplasias y proliferaciones melanocíticas benignas. De esta forma, aunque la mutación activadora del gen BRAF es la alteración inicial más frecuente en las proliferaciones melanocíticas, por ella misma no es suficiente para desarrollar un melanoma y dependerá de la existencia de otras mutaciones asociadas.

Las variantes alélicas del gen del receptor de la melanocortina (MC1R) se han asociado con mutaciones de BRAF en melanomas sin daño solar crónico. Fargnoli y colaboradores (83) estudiaron la relación entre BRAF y variantes de MC1R en pacientes de melanoma y controles en una población italiana. Observaron que los individuos con melanoma que presentaban variantes de MC1R presentaban un mayor riesgo de portar

mutaciones de BRAF y que eran superiores cuanto mayor fuera el número de variantes o las “asociadas con el fenotipo pelirrojo” (AFP). A su vez observaron que no existía relación entre los que no poseían mutaciones de BRAF y el número de variantes de MC1R en pacientes de melanoma, demostrando que el riesgo de melanoma asociado a MC1R se desarrolla fundamentalmente en sujetos con mutaciones de BRAF. Asimismo, las variantes genéticas de MC1R alteran el crecimiento celular y la adhesión a la matriz extracelular del melanoma (84).

A diferencia de otros tumores sólidos, las mutaciones en la familia del gen *RAS* son poco frecuentes en el melanoma, encontrándose aproximadamente en un 10-15% de los pacientes. N-RAS es el subtipo de la familia *RAS* que más habitualmente se encuentra mutado en las proliferaciones melanocíticas, existiendo esta mutación activadora en el 33% de los melanomas primarios y hasta en el 26% de los melanomas metastásicos (85). Esta mutación se ha relacionado con la fotoexposición y el melanoma nodular.

Uno de los factores de riesgo más significativo para el desarrollo de melanoma es la existencia de antecedentes familiares del mismo. En estudios recientes se ha estimado que el incremento de riesgo en personas con familiares de primer grado afectados de melanoma es de un 2,24x. El melanoma familiar supone aproximadamente el 10% de los casos de melanoma (86). Entre un 25-40% de los casos de melanoma familiar presentan una alteración característica que consiste en una mutación en la línea germinal que inactiva *CDKN2A*, gen simple que codifica dos proteínas supresoras tumorales, p16 INK4A y p14 ARF. *CDKN2A*, situado en la región cromosómica 9p21, constituye el principal gen implicado en el melanoma familiar. Sin embargo, si analizamos en número absoluto sobre la globalidad de los melanomas las mutaciones del gen *CDKN2A* se encuentra en un pequeño porcentaje de pacientes en EEUU (87). La presencia de este gen de forma aislada incrementa la probabilidad de desarrollar

melanoma a partir de un nevus displásico o de novo. La mutación G101W es la mutación de CDKN2A más común en Italia, España y Francia (88). Se ha observado un aumento de penetrancia de mutaciones de CDKN2A en individuos con variantes “AFP” de MC1R y que presentan varios nevus displásicos (89).

Entre el 25%-50% de los casos de melanoma esporádico presentan mutación en otro gen supresor tumoral, conocido como *PTEN* (90). El locus del PTEN, ubicado en el brazo largo del cromosoma 10, es una región cromosómica que frecuentemente se encuentra alterada en el melanoma y otras neoplasias. La mutación de esta molécula genera un crecimiento celular incontrolado e inhibición de la apoptosis celular.

Un 10% de los melanomas primarios y el 15-20% de los metastásicos presentan una amplificación genética del gen *MITF* (Factor de Transcripción Asociado a la Microftalmia). Su amplificación conlleva una alteración en la maduración de los melanocitos y un exceso proliferativo (91). Hay estudios que correlacionan el grado de amplificación genética con la supervivencia global y la resistencia a los tratamientos. En la fase de invasión del melanoma juegan un importante papel las cadherinas y las integrinas.

Aunque se han implicado al menos 120 genes diferentes en la pigmentación humana, se desconoce en líneas generales sus efectos sobre la pigmentación normal y la susceptibilidad de padecer diferentes enfermedades (92). Hasta la fecha, el MC1R es el único gen conocido que determina una variación sustancial del color de piel y de pelo y la incidencia de melanoma. Otros genes como OCA2, ASP y SCL45A2 han aparecido como potencialmente relacionados con la pigmentación humana y la susceptibilidad de padecer melanoma (93,94).

Fernández et al (92) realizaron un estudio casos controles en pacientes con melanoma en España y encontraron que la variante alélica de OCA2 R419Q se asociaba con un

mayor riesgo de padecer melanoma. De igual forma determinaron por primera vez que la variante S1666C del gen MYO7A se relacionaba con la piel clara. En este estudio inciden en la importancia que presentan los genes relacionados en la pigmentación con la susceptibilidad de presentar melanoma.

1.1.4. Prevención

El diagnóstico precoz del melanoma es una medida de vital importancia para reducir su mortalidad. La estabilización de la mortalidad de melanoma en los países desarrollados se cree que es debida a las campañas de prevención que pretenden conseguir un diagnóstico con espesores tumorales pequeños.

En un estudio realizado en Italia observaron que los melanomas in situ representaron el 58,2% de los melanomas diagnosticados entre los años 2000 y 2004, en comparación con el 50,7% de los hallados en los 4 años anteriores (95). Los autores atribuyeron a una mejoría en el diagnóstico de casos precoces, a los esfuerzos realizados en los últimos años para sensibilizar a la población, y a la labor de la comunidad médica y dermatológica.

También en España existen estudios que han puesto de manifiesto un aumento importante del número de melanomas incipientes al comparar los datos de los años ochenta con los de los noventa, lo cual se atribuye a las campañas de prevención realizadas (36,96). Marcoval et al observaron en una población española que los melanomas in situ son más frecuentes en mujeres jóvenes (18). A su vez se observó que los melanomas de más de 4 mm de Breslow eran más frecuentes en hombres mayores. Estos datos son consonantes con otros estudios que han sugerido que las campañas de prevención llegan mejor a la población joven, mientras que las personas de mayor edad, especialmente varones, siguen acudiendo al médico con tumores primarios avanzados (97).

El verdadero desarrollo de las campañas de detección masiva tuvo lugar en los años noventa, entre las que destacaron las de Holanda (98), Alemania (99) y Estados Unidos (100). La Academia Europea de Dermatología instauró en el año 2000 una campaña de detección precoz de melanoma denominada “Euromelanoma Day” y España participó junto con otros países como Bélgica, Italia, Francia, Gran Bretaña, entre otros.

Desde el año 2000, la Academia Española de Dermatología y Venereología ha promovido campañas anuales de prevención de cáncer de piel, dando lugar a la detección de un mayor número de nuevos casos y disminuyendo el número de melanomas avanzados (96).

Una encuesta de la American Academy of Dermatology puso de manifiesto que la mayoría de la población americana desconocía los signos de alarma de melanoma, y menos de la mitad se había examinado alguna vez la piel (101).

Los pacientes que deben ser aleccionados para tener controles periódicos y un autoexamen cutáneo se pueden resumir en (102):

- Historia personal o familiar de melanoma o cáncer de piel no melanoma.
- Historia familiar de melanoma.
- Varones de más de 55 años con piel clara.
- Mujeres mayores de 65 años con piel clara.
- Presencia de más de 50 nevus.

1.2. Pigmentación cutánea.

1.2.1. Genes implicados en la pigmentación cutánea.

La pigmentación es el reflejo del tipo y la cantidad de pigmento producido por los melanocitos. Recientes investigaciones han ayudado a entender las vías de señalización

de la pigmentación humana (103). Con el estudio del genoma se han implicado varios *loci* genéticos relacionados con el fenotipo de la pigmentación humana: MC1R, tirosinasa, kit ligando (KITLG), proteína de señalización agouti (ASIP), proteína relacionada con la tirosinasa 1 (TYRP1) (104), OCA2, SLC24A5 y SLC45A2 (105).

En publicaciones recientes, la mayoría de los genes que participan en la pigmentación y bronceado se han relacionado con la respuesta al daño del ADN por la proteína tumoral 53 (TP53). Esto sugiere que varios polimorfismos de esta proteína pueden conferir un riesgo de presentar una respuesta anómala a la RUV y un daño del ADN.

El bronceado como respuesta a la radiación solar es una de las respuestas fisiológicas más patentes a un estresante ambiental. La exposición a la RUV conduce a la producción de un gran número de citoquinas que presentan un impacto en los melanocitos como son MSH- α , factor de células madre (stem cell factor (SCF)), endotelina 1, factor de crecimiento de hepatocitos y factor básico de crecimiento de los fibroblastos (106).

La asociación entre el daño del ADN y el bronceado fue investigada por Eller y colaboradores (107), que demostró que los dinucleótidos de pirimidina alterados por la luz durante la reparación del ADN inducen la melanogénesis mediante la expresión de tirosinasa. Trabajos posteriores demostraron que la expresión del gen de la tirosinasa puede estar regulada por p53 (108,109). La necesidad de p53 para un correcto proceso de bronceado fue probado en una publicación reciente que evidenció que los ratones con deficiencia de p53 no son capaces de pigmentar tras la exposición a la RUV (110). Se postuló en este estudio que el bronceado sucede mediante una respuesta mediada por p53 en respuesta a un daño en el ADN causada por la RUV, dando lugar a un aumento de producción de melanina a través de la síntesis de MSH- α .

De acuerdo con este modelo, TP53 y MC1R pueden interaccionar genéticamente. Un polimorfismo común en TP 53 codifica una arginina o prolina en la posición 72 (111). La forma Arg72 presenta un alto potencial apoptótico, si bien Pro72 desarrolla una actividad de transcripción más elevada. Se ha especulado que la forma Pro72, que es más prevalente en individuos de latitudes más bajas, puede proporcionar un efecto protector mediante la estimulación de la expresión de POMC (112). De hecho, un trabajo de Nurses Health Study encontró una correlación entre la forma Pro72 y la capacidad de bronceado en la infancia, pero vieron esta asociación en niños de pelo oscuro (113). Estos hechos revelan que el efecto de los alelos de TP53 es influenciado por varios alelos de MC1R. Cuando está presente el tipo “nativo” de MC1R, la variante Pro 72 de TP53 confiere un beneficio mediante el aumento de la capacidad de pigmentar ante la RUV, pero con la presencia de variantes alélicas de MC1R el alelo Pro72 no es capaz de producir el bronceado.

El grado por el que el bronceado confiere protección es un tema en continuo debate. No existen dudas de que la pigmentación basal confiere un efecto protector, pero sobre la pigmentación adquirida existen más dudas. Existe una creencia de que la exposición solar repetida a dosis suberitematógenas para conseguir un correcto bronceado ejercía un efecto protector, pero existen estudios que sugieren que debe producirse un daño en el ADN para que el bronceado se desarrolle (114). De hecho, la exposición repetida a dosis suberitematógenas de RUV conduce a un irreparable y permanente daño en el ADN (115).

Es conocido que los individuos que broncean bien sufren menor daño en su ADN, pero trabajos recientes indican que cualquier proceso de pigmentación tras la exposición a RUV es una manifestación de daño en el ADN (116). Los individuos con variantes alélicas no funcionales de MC1R sufren mayor daño de ADN, que les confiere mayor

riesgo de adquirir neoplasias cutáneas. La nueva relación descrita entre el daño del ADN y la capacidad de pigmentar tras la RUV mediante la vía de p53/MC1R sugiere que el bronceado intencional con cualquier RUV, conduce a un daño genético irreparable. Bykov demostró mayor daño del ADN tras la exposición UVB en pacientes con menor pigmentación constitucional (117).

La base molecular de la pigmentación tras la RUV es el resultado de unas complejas vías de señalización por parte de los queratinocitos y los melanocitos (118). Muchos genes relacionados con los fenotipos de pigmentación y el cáncer de piel participan en la vía de la pigmentación. La RUV hace que los queratinocitos produzcan un gran número de citoquinas y, asimismo, se produce una estimulación de MSH- α dependiente de p-53 (110). Se forman fotoproductos que conducen a una respuesta reparadora mediante las enzimas de reparación del ADN del xeroderma pigmentoso. El daño del ADN también se produce por una respuesta de la proteína relacionada con el gen de la ataxia telangiectasia y el p53. En casos de daño severo, el p53 puede inducir apoptosis o bien estimula la POMC, la proteína precursora de MSH- α . MSH- α es segregada por los queratinocitos y se une al MC1R en los melanocitos adyacentes, causando el incremento de pigmento, que es cedido a su vez a los queratinocitos próximos produciendo una modesta protección frente la RUV.

La RUV también estimula la producción de múltiples citoquinas por los queratinocitos que tienen efectos en los melanocitos: factor de estimulación de colonias de granulocitos-monocitos [GM-CSF], endotelina 1, factor de crecimiento básico de los fibroblastos (BFGF) y factor de células madre (SCF) (103).

El gen más importante que controla la pigmentación es MC1R, que codifica para un receptor transmembrana expresado en los melanocitos que responde a MSH- α , que controla la producción de eumelanina y feomelanina (119). La activación de MC1R

estimula adenilatociclasa, que estimula la producción de AMPc, que a su vez produce protein-kinasa 1 y Creb. Esto desencadena la expresión de MITF. La actividad elevada de MITF induce la expresión de varios genes implicados en la pigmentación como son la tirosinasa, dopacromo tautomerasa (120), la proteína relacionada con la tirosinasa 1 y la protein-kinasa c beta. Otros genes son también capaces de alterar esta vía como son ASIP que antagoniza las funciones de MC1R (121,122). ASIP a su vez está regulada por BMP (proteína morfogénica del hueso) (123).

La pigmentación es un reflejo del tipo y cantidad de los 2 pigmentos principales producidos por los melanocitos. La eumelanina es marrón oscuro-negro, mientras que la feomelanina es amarillo-rojo. La señalización de MC1R aumenta la producción de pigmento marrón oscuro-negro. La producción de ambos pigmentos comienza con la oxidación de la tirosina a dopaquinona limitada por la tirosinasa. Enzimas adicionales como la dopacromo tautomerasa y la proteína relacionada con la tirosinasa 1 convierten la dopaquinona en otros productos intermedios. Dos diferentes eumelaninas que difieren en color y solubilidad son formadas mediante la oxidación de los productos citados. Por otro lado, la formación de cisteína o glutatión hacen que la DOPA sea convertida en feomelanina. La proporción de eumelanina/feomelanina es lo que determina el color de pelo y piel.

1.2.2. Métodos objetivos de cuantificación de la pigmentación cutánea.

En la práctica dermatológica y la investigación clínica la inspección visual de las alteraciones cutáneas es de gran importancia. Sin embargo, la inspección es en ocasiones subjetiva y no lineal. Aunque el ojo humano es capaz de distinguir entre varios colores, no somos capaces de diferenciar con precisión la gama cromática sin el uso de instrumentos. Green y Martin compararon los grados subjetivos del color de la piel con un método objetivo y encontraron una correlación sólo moderada (124). Por

tanto, es necesario unos métodos de cuantificación objetiva y no invasiva de la pigmentación cutánea. Un gran número de métodos instrumentales han sido utilizados desde al menos la década de 1920 (125-130).

Los métodos espectrofotométricos son uno de los instrumentos más utilizados para cuantificar la pigmentación cutánea. Es un instrumento portátil que mide la luz reflejada de una determinada longitud de onda de 400-700 nm (que coincide con el espectro de la luz visible). Los resultados de la medición se disponen en una gráfica que muestra la reflexión vs. longitud de onda. Con este instrumento, es posible extrapolar y calcular los valores colorimétricos en un sistema $L^*a^*b^*$ recomendado por la Commission International de l'Eclairage (CIE). El sistema colorimétrico $L^*a^*b^*$ es usado para medir el color de la piel en 3 dimensiones que son: el valor L^* detalla el brillo entre el blanco ($L^*=0$) y el negro ($L^*=100$); el valor a^* representa el balance entre el rojo (+60) y el verde (-60); el valor b^* representa el balance entre el amarillo (+60) y el azul (-60) (131,132). Es necesario calibrar el instrumento previo a cada uso con una placa blanca u otra negra.

Con la utilización del espectrofotómetro se pueden realizar posteriormente ecuaciones como la de Fresnel para mejorar la precisión (133). En los últimos años se ha aplicado la espectrofotometría a imágenes digitales, con un software informático específico para realizar la medición del color de piel (134,135).

Existen varios instrumentos que miden el “índice de melanina” (o índice de pigmentación) y el “índice de eritema”, basados en mediciones de reflectancia en bandas del espectro seleccionadas: DermaSpectrometer (Cortex Technology, Hadsund, Dinamarca), Erythema/Melanin Meter (DiaStron Ltd, Andover, Hampshire, Gran Bretaña), Mexameter (Courage & Khazaka GmbH, Koln, Alemania), UVOptimize (Matik, Dinamarca), etc. Uno de los mejores instrumentos para realizar la medición del

eritema y la pigmentación es el método colorimétrico Mexameter (16 y, el más moderno, 18). En este aparato existen 16 diodos emisores de luz dispuestos de forma circular que emiten en 3 longitudes de onda distintas: 568 nm (verde); 660 nm (rojo) y 880 nm (infrarrojo). Asimismo, existe un fotodetector de la luz reflejada por la piel. Con la medida de la luz absorbida y reflejada en las longitudes de onda en el verde y el rojo se obtiene la medida de la hemoglobina; y con la del rojo y el infrarrojo la melanina. El índice de eritema coincide con la medida de la hemoglobina y el índice melanina coincide con la medida de la melanina. Estos índices oscilan de 0 a 999. El área de medición es de 5 mm de diámetro (superficie de 0,2 cm). El instrumento se calibra también con una placa blanca y otra negra.

Tanto los métodos espectrofotométricos como los colorimétricos han demostrado ser fiables en el estudio de la pigmentación (136) y el eritema cutáneos tanto de forma estática como dinámica tras la exposición a la radiación UV (137-139).

Lim y colaboradores (140) demostraron con el mexameter 18 que el índice de eritema que indica la cantidad de hemoglobina aumenta de forma significativa con la dosis de RUV, que es máximo en el día 1 y que desciende en el día 3 tras la exposición. El índice de melanina aumenta a partir del día 3, alcanza el pico en día 7 y vuelve al estado original en el día 14.

Daniel et al recientemente han realizado un estudio en el que comparan varios métodos para la medición de la pigmentación cutánea y el daño actínico en una población de jóvenes estadounidenses de varias razas (141). Los participantes realizaron una autovaloración de su color de piel, de la sensibilidad a la RUV mediante la clasificación de fototipos de Fitzpatrick y de su historial de exposición solar. Los investigadores efectuaron una estimación visual del color de la piel, una valoración de la pigmentación basal con espectrofotómetro y realizaron fotografías ultravioleta en la

región facial que determina el daño actínico acumulado. Encontraron una correlación de moderada a buena entre la autovaloración de la pigmentación de la piel y la espectrofotometría, considerada el patrón oro. Asimismo, observaron una escasa correlación entre la autovaloración del daño actínico y el constatado mediante la fotografía ultravioleta. Encontraron mayor daño actínico en los individuos de piel clara y en el sexo femenino. La espectrofotometría presenta como inconveniente que tras la exposición solar existe una disminución del valor b, sesgando la medición de la pigmentación (142).

1.2.3. Pigmentación constitucional y pigmentación facultativa

El término pigmentación constitucional se refiere al color de la piel en las zonas que no han sido expuestas a la radiación solar. En contraposición, la pigmentación facultativa hace referencia a las zonas expuestas al sol.

La historia de exposición solar (recreacional, ocupacional o terapéutica) habitualmente se explora mediante la historia clínica y depende de la memoria subjetiva de cada individuo (143), fundamentalmente en la infancia y la adolescencia (144,145). Por ello, los estudios epidemiológicos sobre exposición solar basados en la anamnesis probablemente deberían ser sustituidos por otros más precisos.

Un estudio danés trató de investigar si la pigmentación facultativa es un buen indicador de la historia de exposición a la RUV (146). La pigmentación constitucional (región glútea) presentaba un índice superior en los primeros 5 años de vida y a partir de entonces descendía progresivamente. La pigmentación facultativa (cara externa del brazo) aumentaba progresivamente con la edad, pudiendo reflejar por tanto la exposición solar acumulada. Estratificando la población muestral en fototipos, no encontraron diferencias entre los distintos grupos en la pigmentación facultativa.

La piel es capaz de adaptarse al aumento de la exposición de la RUV. Los dos mecanismos de adaptación más importantes de la piel tras la exposición a la RUV son la melanogénesis y el aumento de grosor de la capa córnea de la epidermis (147). Por tanto, la piel que ha estado expuesta a la RUV presenta unas propiedades ópticas diferentes que las encontradas en la piel no expuesta. Sin embargo, Lock-Andersen no encontró asociación entre el grosor epidérmico y los distintos fototipos cutáneos y la pigmentación constitucional (148).

En los años 90 se realizaron estudios que indican que exposiciones suberitematógicas a la RUV conducen a un aumento de la pigmentación y que, por tanto, la pigmentación facultativa tiene relación con la exposición solar previa (149,150).

La densidad de melanocitos es aproximadamente dos veces más elevada en las zonas de piel expuesta pero, a su vez, el número de melanocitos disminuye un 10% por década (151,152). A las 3 semanas y, especialmente a las 5 semanas, la densidad de melanocitos se triplica en la piel expuesta a la RUV con respecto a la piel no expuesta (153).

Miller et al (154) observaron que para que se active la melanogénesis se requieren al menos 2 exposiciones a la RUV por semana. Una vez que se establece la pigmentación se mantiene relativamente estable y con solamente una exposición cada 2 semanas se conserva el nivel de pigmentación.

Pershing (155) y colaboradores estimaron las diferencias del color de la piel facultativa y constitucional con el espectrofotómetro. Como regiones no expuestas escogieron los glúteos, la parte inferior de la espalda y la cara interna del brazo; las zonas correspondientes a la pigmentación facultativa fueron el área gemelar, la palma de la mano, el dorso del antebrazo y la frente. El gradiente descendiente de pigmentación resultante fue el siguiente: dorso del antebrazo, frente, palma de la mano,

cara posterior de la pierna, la espalda, los glúteos y la cara interna del brazo. Encontraron que el color de piel facultativo es más susceptible a las variaciones estacionales que la pigmentación constitucional. En la población que estudiaron observaron que los valores de pigmentación facultativa y constitucional eran proporcionales.

Lock-Andersen analizó la pigmentación constitucional y facultativa en un estudio casos-controles en una población danesa con historia de melanoma (156). La pigmentación constitucional fue estimada en la región glútea. La pigmentación facultativa fue medida en la frente, en la región supraclavicular, supraescapular y la cara externa del brazo. La pigmentación en la cara externa del brazo fue la máxima en la población con historia de melanoma y la población control, seguida de la región supraclavicular y supraescapular. La región glútea presentaba los índices menores de pigmentación. En los casos de melanoma la pigmentación en las regiones expuestas fueron superiores que en la población control, aunque sólo de forma estadísticamente significativa en la región externa del brazo. No encontraron diferencias en la pigmentación constitucional entre ambas poblaciones. Se calculó en cada región la resta entre la pigmentación facultativa y constitucional (la llamaron índice de exposición solar), observándose índices superiores en la población de melanoma, más acusados en el sexo masculino. Los autores argumentaron que la medición de la pigmentación facultativa es más sensible a la exposiciones solares de pequeña intensidad de forma crónica que a las exposiciones intermitentes.

Las estaciones más idóneas para realizar la medición de la pigmentación son el invierno y la primavera, ya que el verano y el otoño están más expuestos a las actividades recreativas.

Para explicar la mayor pigmentación facultativa encontrada en el sexo femenino lo más lógico es pensar en el efecto de los estrógenos y la progesterona, ya sean naturales o exógenas tras la ingesta de anticonceptivos o tratamientos hormonales sustitutivos (156). También podrían intervenir las pequeñas cantidades de RUV que pasan la ropa de baño utilizadas durante el verano que aumentarían la pigmentación de la región glútea (157,158).

Daniel et al (141) no encontraron diferencias entre las tasas de pigmentación entre la cara interna del brazo y la cara externa del antebrazo y la mejilla, concluyendo que no es un buen marcador de la pigmentación no expuesta a RUV.

Choe y colaboradores (159) realizaron en una población coreana un estudio de la pigmentación constitucional (medida en los glúteos) y la pigmentación facultativa (en la frente) y las relacionaron con el fototipo (de III a V). Encontraron una correlación lineal entre las cifras de pigmentación y los fototipos, si bien existe una variabilidad que no permite establecer con certeza el fototipo según la pigmentación constitucional y/o facultativa.

Rubegni (160) postula que los estudios colorimétricos de la pigmentación constitucional y facultativa, junto con el fototipo cutáneo y otras características fenotípicas, pueden predecir de forma fehaciente la reactividad cutánea al sol.

Banerjee reflejó, tras realizar mediciones de pigmentación a diversas familias, que la pigmentación constitucional presenta una carga hereditaria mayor que la pigmentación constitucional (161).

1.3. Sensibilidad a la Radiación Ultravioleta (RUV).

1.3.1. Aspectos fenotípicos.

La estimación de la pigmentación innata o constitucional (habitualmente medida en la región glútea) se ha relacionado con la sensibilidad a la radiación solar, debido al hecho de que las personas de piel clara presentan mayor susceptibilidad a las quemaduras solares que las personas de piel más oscura. Se ha visto que la sensibilidad a la RUV es un proceso mucho más complejo y no puede extrapolarse directamente de la medición de la pigmentación basal de la piel. Sin embargo, algunos autores han observado que la sensibilidad a la RUV variaba no sólo entre las personas de diferente color de piel, sino que oscila asimismo en diferentes localizaciones en la misma persona dependiendo del nivel de pigmentación (162,163). Se ha observado que la población masculina presenta mayor sensibilidad a la RUV que la población femenina (164)

Se conoce poco los factores que influyen sobre la sensibilidad a la RUV. Un estudio reciente en voluntarios sanos valoró la relación entre algunos agentes nutricionales y la sensibilidad a la RUV, no encontrando asociación entre los carotenos y la DEM, observando una relación inversa entre la vitamina C y la DEM (164).

La susceptibilidad de presentar eritema solar y quemaduras solares puede ser explicada por el papel que juega la melanina en la piel. Dependiendo del balance entre eumelanina y feomelanina existe una mayor función protectora o mayor fotosensibilidad (165). La eumelanina se encuentra presente en mayor porcentaje en personas oscuras y que broncean fácilmente, si bien la feomelanina es más frecuente en personas de piel clara con facilidad para quemarse. La feomelanina no presenta funciones protectoras y es potencialmente nociva debido a que se estimula por la RUV y da lugar a radicales que dañan el ADN, como se describió anteriormente.

Uter y colaboradores compararon la sensibilidad a la RUV con el color de pelo, el color de ojos y la presencia de pecas en una población alemana (166). La sensibilidad a la RUV no la desarrollaron en profundidad al sólo estimarla según hubiese padecido el paciente quemaduras solares. Observaron que el pelo rubio o pelirrojo y el poseer pecas eran predictores de padecer quemaduras. No observaron diferencias con el color de ojos y la sensibilidad a RUV.

1.3.2. Clasificación por fototipos.

La mayoría de los estudios epidemiológicos hasta la fecha utilizan la clasificación por fototipos introducida por Fitzpatrick (167). Esta clasificación se basa en estimaciones de la reactividad cutánea a la exposición solar extraída de la anamnesis del paciente y, por lo tanto, es una estimación subjetiva. Es una escala ordinal que ha encontrado un amplio uso en la práctica clínica.

Aunque los estudios de validación de esta clasificación son escasos, los existentes sugieren una reproducibilidad limitada (168-170). En un estudio de Daniel y colaboradores (141) encontraron una infravaloración de la sensibilidad a la RUV al utilizar la clasificación de Fitzpatrick en individuos jóvenes. Leenutaphong (171) y Kawada (172) mostraron las limitaciones de la clasificación de Fitzpatrick en una población tailandesa y japonesa respectivamente.

Lock-Andersen y colaboradores estudiaron la relación entre el color de ojos, de pelo, el fototipo cutáneo y la pigmentación cutánea (173) en una población de Dinamarca. Todos los colores de ojos fueron encontrados en los fototipos I-IV, si bien la proporción de ojos marrones fue de sólo el 13% en los individuos con fototipo I. La pigmentación constitucional medida en el glúteo no se relacionaba estrechamente con el fototipo, si bien se encontró un porcentaje de ojos marrones ligeramente superior en los sujetos con fototipo IV. Se observaron toda la gama de colores de pelo en todos los fototipos

excepto los pelirrojos, que sólo presentaban fototipo I ó II. Se evidenció que había una mayor proporción de castaños con fototipos altos y con pigmentación constitucional mayor, así como de rubios con fototipos bajos y pigmentación menor. De todas formas, no se encontraron diferencias significativas y, por tanto, no consideraron que el color de pelo fuera un indicador de la pigmentación constitucional y el fototipo cutáneo. En la pigmentación del brazo existía un aumento conforme se ascendía en el fototipo, hallazgo que no se corroboró en el resto de localizaciones estudiadas (espalda y glúteos). De todas formas, existía un claro solapamiento entre el grado de pigmentación y los distintos fototipos, con lo que concluyen que los datos de la anamnesis sobre el fototipo no es un método fiable para el conocimiento de la pigmentación constitucional y facultativa. Este dato es congruente con otros estudios previos (168,174).

Aunque es menos conocida que la clasificación por fototipos de Fitzpatrick, en el año 1977, Cesarini en Francia realizó otra clasificación más completa (175). Utiliza el concepto de Fitzpatrick de sensibilidad a la RUV (capacidad de broncearse y facilidad de quemarse) y 3 características fenotípicas (color de piel en invierno, color natural de pelo a los 20 años y el número de efélides).

1.3.3. Dosis eritema mínima (DEM)

El eritema (140) que aparece durante la exposición a la RUV es un proceso inflamatorio que ocurre a nivel de la dermis y constituye un ejemplo de lesión aguda inducida por el sol. Habitualmente es causado por los rayos UVB (RUV-B), pero también los rayos UVA (RUV-A) pueden implicar una cantidad sustancial de daño, ya que contienen un volumen de fotones 100 veces superior a los RUV-B. En consecuencia, la exposición a la RUV puede conducir a una alteración de la función de barrera de la piel, que implica una desintegración de los lípidos del estrato córneo.

La medición de la DEM (habitualmente producida por lámparas de RUV artificiales) es utilizada habitualmente para planificar los regímenes de dosificación en el tratamiento con fototerapia de pacientes con diversas dermatosis como psoriasis, dermatitis atópica o vitíligo. En la mayoría de los casos, la DEM es calculada interpretando el eritema de forma visual, existiendo por tanto un componente subjetivo importante y no siendo siempre un sistema preciso y reproducible.

Las dos definiciones más comunes de DEM son: la mínima dosis requerida para producir un eritema cutáneo perceptible; y la dosis mínima para producir un eritema con bordes precisos. Habitualmente se realiza la medición a simple vista, si bien existen sistemas ópticos que aumentan la precisión (176).

De acuerdo con la European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association (COLIPA), la DEM se define como la mínima dosis que produce un incremento de 250% del eritema basal (138).

La medida de la DEM proporciona una estimación objetiva de la sensibilidad cutánea a la RUV. En general no existe una buena correlación entre la DEM y la clasificación de Fitzpatrick (177-181), aunque existen otras publicaciones que sí que encuentran asociación (182-184).

Sanclemente estudió el fototipo, la DEM y la pigmentación constitucional en una población de Colombia. Observaron que la pigmentación constitucional es un buen indicador de la DEM, como en un estudio previo de Westerhof (177). Azizi relacionó la DEM con el color de piel claro y la presencia de pecas (185). Sin embargo, Haake en un estudio concluye que la DEM es independiente del color de piel, ojos y pelo (186).

Yu-Wen Li estudió la relación entre la DEM (tras exposición de RUV-B de banda ancha), el fototipo cutáneo y la pigmentación constitucional y facultativa en 61

pacientes taiwaneses (187). La DEM presentaba cifras crecientes a medida que ascendía el fototipo, si bien no existía buena correlación entre DEM y la pigmentación basal.

Rubegni tampoco obtuvo una asociación lineal entre el fototipo cutáneo y la pigmentación constitucional y facultativa por separado (160).

Weterhof y colaboradores (177) realizaron fototest en un grupo de individuos (n=54) de todos los fototipos. El objetivo del estudio era evaluar el fototipo y el color de la piel tras la exposición a RUV-B, midiendo la DEM y la dosis melanogénica mínima (DMM) mediante un método colorimétrico. La DEM fue estimada a las 24 horas y la DMM a los 7 días. Se midió la pigmentación cutánea constitucional en la cara interna del antebrazo. El color de piel constitucional no se correlacionaba de forma lineal con el fototipo. Los valores de DEM y DMM se solapaban de forma considerable en los 6 fototipos distintos. Sólo los rangos de DEM entre los fototipos I y VI eran claramente diferentes.

Estos resultados son congruentes con los de Azizi y Stern que encontraron en cada fototipo diferencias del 300% de las cifras de DEM (185,188). Los autores dividieron en 3 grupos diferentes a los pacientes según su pigmentación constitucional y observaron en los pacientes de menor pigmentación presentaban cifras de DEM y DMM más bajas, aunque los resultados no fueron homogéneos. Los autores consideraron que era mejor indicador de la respuesta a la RUV la pigmentación constitucional que el fototipo. También se observó que en el grupo de pigmentación más clara aumentaba el eritema a las 24 horas con dosis de RUV levemente más altas, si bien en pieles más oscuras se requerían dosis significativamente más altas para conseguir aumentar el eritema. Algo parecido se observó con la pigmentación a los 7 días: en las pieles más claras incrementos pequeños de dosis de UV se correspondía con aumentos de la

pigmentación evidentes si bien en pieles más oscuras los incrementos de la pigmentación fueron menores.

Existe una variabilidad de la DEM en las diferentes regiones corporales (189,190). Es menor en el tronco (abdomen, pecho y espalda) y en la cabeza (frente, mejillas y cuello) que en las extremidades (cara anterior y posterior del brazo y antebrazo, pierna y dorso de la mano). El dorso de la mano y la pierna son aproximadamente 4 veces menos sensibles a la RUV que el tronco. Por ello, la localización más habitual para realizar la DEM es en la espalda.

Moseley demostró actualmente que la DEM es diferente dependiendo de la longitud de onda de la radiación emitida, de tal forma que la DEM aumenta a medida que aumenta la longitud de onda (191).

Sorprendentemente existe escasa información sobre las condiciones requeridas para obtener medidas precisas y reproducibles del eritema en la piel y de la variación del mismo tras la exposición a RUV. Healy et al (192) realizaron un estudio con la intención de describir el grado de reproducibilidad de los métodos de cuantificación del eritema en pequeñas regiones corporales sometidas a dosis gradualmente crecientes de RUV-B. Los RUV-B inducen el máximo eritema a las 16-24 horas, desapareciendo el mismo aproximadamente en 5 días.

La piel desempeña varias funciones biológicas de importancia incluida la termorregulación, bajo el control del sistema nervioso central y autonómico. Está sujeta, por tanto, a rápidas fluctuaciones en la perfusión sanguínea y por tanto en el color. Para obtener las mediciones de eritema reproducibles se deben minimizar los efectos de factores externos. De hecho, Youn y colaboradores observaron cambios en el grado de eritema y pigmentación con los cambios de temperatura (193). Healey y colaboradores realizaron las mediciones del eritema en las mismas condiciones de temperatura (23-

25°C), con el paciente en reposo al menos durante los 20 minutos previos y lavando la zona con isopropil glicol al 70%. Realizaron hasta once determinaciones de cada zona, pero encuentran oscilaciones de la medida de tan solo un 3%. El eritema basal disminuye en la espalda de la zona cervical a la lumbosacra, pero no existen diferencias desde la línea media hacia los flancos.

Para determinar el eritema tras la RUV-B determinaron que es mucho más fiable cuantificar el diferencial del eritema (eritema postRUV-B - eritema preRUV-B) que el cociente $\text{eritema postRUV-B} / \text{eritema preRUV-B}$, ya que al estar el eritema basal en el denominador y ser más variable según la localización anatómica, existe un mayor error. De hecho no encontraron oscilaciones intraindividuales en el diferencial de eritema en las distintas regiones anatómicas. Observaron una relación inversa entre el eritema basal y el diferencial de eritema tras RUVB, que coincide con el hecho de que los individuos con pieles más oscuras presentan una menor sensibilidad a la RUV.

1.3.4. Respuestas de la pigmentación cutánea a la RUV

El eritema de la piel tras la exposición a RUV conduce a una pigmentación visible. No es sencillo separar el color aparente debido al eritema del que resulta de la pigmentación melánica, aunque hay métodos para poder diferenciarlos (128). Hay actualmente 3 fases de bronceado, dos de ellas suceden de forma aguda (conocidas como reacciones de pigmentación inmediata y persistente) y una que se desarrolla más lentamente (conocida como pigmentación diferida).

La reacción de pigmentación inmediata (RPI), se produce unos minutos después de la exposición a RUV y persiste varias horas (194,195). La pigmentación oscura persistente (POP) parece ser una segunda fase de bronceado, sucede unas horas después de la exposición a UV y permanece varios días (196). RPI y POP son el resultado de la oxidación y/o polimerización de la melanina existente o precursores melanogénicos.

Ambas reacciones son más intensas con RUV-A que con RUV-B. La RPI suele presentar un color más grisáceo, si bien POP es de color marrón-pardusco (197). Análisis químicos de biopsias cutáneas realizadas 1 semana después de la exposición a RUV muestran claramente la formación de pequeñas cantidades de nueva melanina (198,199).

La reacción de pigmentación diferida (PD) típicamente se desarrolla en varios días o más (200,201). Los estudios de Miyamura (153) han mostrado un amplio rango de sensibilidad en individuos con similares fototipos, en la presencia y eficiencia de capacidad de pigmentar y en la persistencia del bronceado. Oh et al (202) demostraron que la pigmentación presenta un pico a la semana de la exposición a RUV y posteriormente declina durante 10 semanas. Concluyeron, asimismo, que la piel que presenta bajos niveles de pigmentación constitucional por el contrario posee altos niveles de hiperplasia (aumento de grosor cutáneo) y, esto último, ofrece un papel protector frente a la RUV y se observa un aumento de pigmentación en las pieles claras (202,203). A largo plazo se produce un aumento de pigmentación debido a un elevado número de factores fisiológicos que afectan al crecimiento y diferenciación de los melanocitos. Estos factores son producidos por las células de la piel, que incluyen los queratinocitos vecinos y fibroblastos, y también por los mismos melanocitos (204-207). De forma interesante, los productos del daño de ADN resultantes de la exposición a RUV parecen estimular la pigmentación (208,209).

Miyamura y colaboradores estudiaron (153) el contenido de melanina a lo largo del tiempo tras exposición a UV. Demostraron claramente que el contenido de melanina no se afectaba de forma significativa en la piel humana de varias razas una semana después de una exposición de UV equivalente a 1 DEM. Después de 3 semanas de exposiciones repetitivas en sujetos con fototipos 2 y 3, los niveles de melanina se elevaron levemente

pero no de forma estadísticamente significativa. A las 5 semanas los niveles de melanina habían ascendido al doble. Desde el punto de vista macroscópico a las 3 semanas el nivel de pigmentación melánica medida con un mexameter se había multiplicado por 5. Alauf comparó la piel expuesta y no expuesta tras la exposición a UV, refiriendo una escasa diferencia en la cantidad de melanina en las dos ubicaciones (210).

Kollias (211) estudió la supresión del eritema inducido por la RUV-B tras exposiciones previas recibidas en la misma localización cutánea, refiriendo que esta disminución del eritema no es debido a la cantidad de melanina sintetizada.

Stamatas y colaboradores (212) estudiaron la cantidad de oxihemoglobina, desoxihemoglobina y melanina tras la exposición a RUV y su contribución a la percepción visual del eritema y la pigmentación. La oxihemoglobina asciende hasta un máximo a las 24 horas, progresivamente va descendiendo y se correlacionan bien sus cantidades con el grado de eritema. La melanina presenta valores máximos el día 7 postradiación y se mantiene estable 2 semanas después y se correlacionan bien sus niveles con la pigmentación. La desoxihemoglobina asciende ligeramente en el día 1 y se mantiene elevada 2 semanas, contribuye de forma limitada al eritema percibido en el día 1 y contribuye asimismo a la pigmentación entre los días 7 y 14.

Ravnbak (213) cuantificó mediante un espectrofotómetro la pigmentación cutánea tras una o múltiples exposiciones a RUV de diferentes longitudes de onda (RUV-B de banda estrecha (be), RUV-A y RUV-A1) en 52 pacientes con fototipos de II a V. Con una sola exposición a UV encontró una correlación lineal entre la dosis, el fototipo y la pigmentación cutánea previa a la exposición. Por el contrario tras 5 exposiciones sólo se obtuvo una correlación lineal con RUV-B.

Suh y colaboradores en el año 2007 realizaron un estudio en 10 pacientes para evaluar el eritema y la pigmentación cutánea a largo plazo en la piel sometida a UV de diferentes longitudes de onda (214). La espalda de los sujetos fue irradiada con RUV-A1, RUV-B be, RUV-B de banda ancha (ba) y RUV-A ba y se midió el color de la piel con el sistema Lab durante 6 meses. Para la RUV-A1 y RUV-B ba el eritema y la pigmentación fueron más pronunciadas inmediatamente y 1 hora después de la exposición. El eritema presentó una reducción rápida, si bien la pigmentación persistió durante los 6 meses del estudio. Para la RUV-B be y RUV-B ba la intensidad máxima de eritema correspondía al día 1 y 2 respectivamente. La pigmentación máxima se alcanzó entre los días 3 y 7 y volvieron al punto de origen entre el mes 1 y 3. El grado de eritema y pigmentación fue menor para la RUV-B be que para RUV-B ba.

1.3.5. Relación entre la pigmentación cutánea y la sensibilidad a la RUV.

Damian (215) y colaboradores estudiaron la relación entre el índice de melanina (así denominan a la pigmentación constitucional medida con método espectrofotométrico) y la DEM, encontrando que cuanto menor índice existe mayor sensibilidad existe a la radiación UV. En pacientes con menor pigmentación se encontraron cifras de DEM menores. Realizaron curvas dosis-respuesta tras irradiación de UVB y observaron que existen incrementos de radiación más elevados en los sujetos de menor índice de melanina. Proponen, por tanto, que el índice de melanina es un marcador de sensibilidad cutánea a la RUV.

En un estudio coreano en 80 pacientes que comparaban la pigmentación constitucional y la DEM, encontraron una relación estadísticamente significativa en los pacientes menores de 40 años y ausencia de la misma en los mayores de esta edad. No encontraron relación entre el fototipo cutáneo y la DEM (179).

Wagner (216) y colaboradores estudiaron la pigmentación constitucional y las respuestas cutáneas a la radiación UV en sujetos mayoritariamente de ascendencia europea y, en menor cuantía, hispánicos y asiáticos. Los americanos de ascendencia europea mostraron menor pigmentación constitucional, mayor facilidad para quemarse y menor capacidad para el bronceado que los asiáticos e hispánicos (no existiendo diferencias entre estos dos últimos grupos). La pigmentación constitucional en el sexo femenino mostró cifras menores que en los hombres, sin existir diferencias estadísticamente significativas. No observaron diferencias en la pigmentación en los diferentes grupos etarios. Se evidenció una fuerte correlación directamente proporcional entre la pigmentación constitucional y el bronceado a los 7 días de exposición UV e inversamente proporcional con el eritema experimentado a las 24 horas.

1.4. Gen del receptor de la melanocortina 1 (MC1R)

1.4.1. MC1R y fenotipo cutáneo.

El gen MC1R ejerce un control fundamental en la pigmentación cutánea. Estudios familiares sugieren que es heredado de una forma autosómica recesiva (217), aunque no está totalmente establecido (218). MC1R juega un papel importante en el cociente de producción de eumelanina/feomelanina (219-221) y se considera que el estudio genético y químico de la melanina es un indicador más fiable de presentar cáncer cutáneo que el propio color de piel (218). Algunos polimorfismos en MC1R dan lugar a una mayor producción de feomelanina que confiere menor protección frente a la radiación solar y es responsable de color de pelo rojo (222,223). Las variantes AFP (pelo rojo, piel pálida, dificultad de pigmentación, presencia de pecas) son D84E, R151C, R160W y D294H (222,224-227). R142H y I155T también se han relacionado con fenotipos claros (228).

Varias hipótesis se han postulado para entender la historia evolutiva de la pigmentación cutánea. Se ha sugerido que los humanos que migraron fuera de África a regiones con menor exposición solar, experimentaron una relajación funcional de los genes que determinan la pigmentación, incluido MC1R o bien fueron seleccionadas determinadas variantes que condujeron a una pigmentación más clara (229). Esto puede condicionar un aumento de la capacidad de sintetizar vitamina D en la presencia de exposiciones solares limitadas (230-232).

La variación genética de MC1R, atendiendo a sus variantes alélicas, es significativamente diferente en las poblaciones de distintas regiones del mundo (233-235). En la mayoría de regiones del genoma, existe una mayor proporción de variación genética en poblaciones descendientes de África que en otras, a diferencia de MC1R que es más polimórfico en los países Europeos (233,235).

Savage et al (236) agruparon 2306 individuos de 7 diferentes poblaciones basadas en regiones geográficas. Las localizaciones fueron: África, India, sur de Europa, norte de Europa, Asia, Papúa Nueva Guinea y Estados Unidos. El mayor número de variantes fue encontrado en Europa y Estados Unidos y el menor en Papúa Nueva Guinea, India y África.

Estudios en ratones han demostrado que la pérdida de función de los alelos de MC1R conduce a una tasa eumelanina/feomelanina baja y una piel más amarillenta del animal, si bien la ganancia de función de los alelos supone que la tasa de eumelanina/feomelanina sea mayor y una pigmentación más oscura (93,235,237).

Estudios funcionales en humanos indican que las variantes V60L R151C, R160W y D294H se relacionan con una capacidad disminuida de producción de AMPc en respuesta a la melanocortina (238,239). García-Borrón y colaboradores demostraron que las variantes V92M y R163Q tienen disminución de afinidad para la melanocortina que

en su forma intacta y, en particular, V92M se relaciona con una producción menor de AMPc.

Beaumont (240,241) y colaboradores realizaron una comparación entre las características de MC1R in vitro con el color de piel y de pelo, revelando un paralelismo entre la expresión celular de superficie de MC1R y la capacidad funcional.

Elfakir et al estudiaron los polimorfismos del gen MC1R y su relación con el envejecimiento cutáneo en una población francesa (242). Argumentaron que la presencia de dos o más variantes alélicas comunes se relaciona con fotoenvejecimiento facial y la correlación es mayor cuando existen dos variantes asociadas a disminución de función.

También en Francia, Latreille y colaboradores estudiaron la correlación entre MC1R y el color de la piel (medido con espectrofotómetro sólo en la cara interna del brazo) y la fotosensibilidad (determinado mediante encuesta) en mujeres voluntarias sanas de raza caucásica (243). El 35 % de las mismas eran homocigóticas para MC1R, el 38% presentaban sólo variantes menores y el 27% al menos poseían una variante mayor. Como era de esperar las mujeres que presentaban al menos una variante mayor (R151C, R160W, D294H, R142H, I155T, y D84E) reunían una mayor probabilidad de tener el pelo claro (x5,83), piel más clara (x2,31), efélides x(2,48), poca capacidad de bronceado (x3,64) y facilidad para quemarse con el sol (x3,12) que las que presentaban MC1R de forma nativa. Las portadoras de la variante D84E presentaron la pigmentación más clara de forma significativa. Las variantes menores con disminución de función del gen V60L y V92M también se relacionaron con una mayor facilidad de presentar quemaduras solares. Observaron que los diferentes polimorfismos no presentan el mismo impacto entre la sensibilidad a las quemaduras solares y la capacidad de pigmentar.

F. de Misa y colaboradores caracterizaron el fenotipo y el gen MC1R en la población canaria (244). La mitad de los individuos presentaban al menos un factor de riesgo fenotípico (34 % de piel clara; 17% de ojos verdes o azules; 17% con presencia de efélides; y el 8% rubios o pelirrojos), pero la piel de color marrón claro-oscuro (66%), ojos oscuros (83%) y el pelo oscuro (92%) eran predominantes. El 43 % de los sujetos presentaban al menos una variante de MC1R. El 34% de la población sólo portaban una variante y el 9% dos variantes y no hubo individuos con más de dos variantes. No encontraron asociaciones entre las variantes y el fenotipo cutáneo.

Fernández et al estudiaron la relación entre las características fenotípicas y MC1R en una población madrileña (245) (Tabla 1.1.).

Tabla 1.1.

Característica	OR (por variante funcional)	Valor de “p”
Color de ojos azules o verdes	0,96 (0,71-1,28)	0,8
Pelo rubio o pelirrojo	1,80 (1,26-2,58)	0,001
Color de piel clara	1,42 (1,06-1,89)	0,02
Número de nevus mayor de 50	0,88 (0,51-1,49)	0,6
Presencia de lentigos	1,14 (0,87-1,48)	0,3
Quemaduras solares	1,71 (1,28-2,27)	0,0002

Raimondi y colaboradores estudiaron MC1R y el fenotipo cutáneo (246). Las variantes D84E, R142H, R151C R160W y D294H se relacionaron claramente con el pelo rojo, al contrario que V92M y I155T. R160W y D294H tienen una relación significativa con presentar piel clara; D84E, R151C y V92M presentan una tendencia estadística con la presencia de piel clara, y V60L no tiene relación con la piel clara. Otras nuevas sustituciones en pacientes de fenotipo pelirrojo han sido encontradas en

varios estudios como F45L, S83L, A111V, R160Q, R213W, V265I, T308M y C315R (247).

Estudios genéticos han encontrado la relación entre las variantes de MC1R (D84E, R151C, R160W, D294H, R142H e I155T) con el fenotipo pelirrojo y las han denominado alelos R (225,227,235,241,248-253) o mayores. Las variantes V60L, V92M, R163Q y otras menos frecuentes, parece que presentan menor relación con el fenotipo pelirrojo y se han denominado alelos r o menores.

Smith (254) estudio la dosis fototóxica mínima en pacientes con psoriasis que iba a recibir tratamiento con PUVA y encontró una correlación positiva entre ser portador de V60L y R163 Q y presentar mayor sensibilidad al PUVA.

Flanagan (255) realizó un estudio funcional en 40 sujetos, 20 de ellos pelirrojos y los restantes 20 de pelo no pelirrojo. No observó diferencias en la DEM entre los sujetos que poseían variante alélicas de MC1R pero sí mayor eritema a dosis crecientes de radiación RUV-B.

1.4.2. MC1R y melanoma

Estudios en diferentes poblaciones han comunicado que el riesgo de melanoma es más alto en los individuos que presentan variantes alélicas de MC1R que los que tienen MC1R en su forma intacta (218,245,248,250,256-260). Por tanto, las variantes alélicas del gen *MC1R* son frecuentes en el melanoma y, en particular las variantes AFP, que confieren un mayor riesgo. MC1R es un gen altamente polimórfico en la población caucásica, con más de 80 variantes descritas (235). Algunas de estas variantes dan lugar a una pérdida parcial de la capacidad de señalización del receptor, siendo incapaz de estimular la producción de AMP cíclico en respuesta a la estimulación de α MSH como se efectuaría en el caso de la forma intacta de MC1R (239,241).

El melanoma amelanótico es más frecuente en individuos con las variantes AFP del gen MC1R. En líneas generales se ha visto un menor número de polimorfismos de MC1R en los pacientes con MLA (261), aunque Kim encontró en una serie de 40 melanomas acrales un 58,1% de la variante R163Q (262).

Fernández y colaboradores realizaron un estudio casos-controles en una población madrileña (245). Realizaron la secuenciación de gen MC1R en 116 pacientes de melanoma y 188 controles. Encontraron 21 variantes alélicas de MC1R. 6 de las variantes se asociaron con padecer un aumento de riesgo de melanoma con significación estadística: V60L, V92M, I155T, R160W, D294H y T314T. El OR estimado al ser portador de una variante funcional correspondía a 1,92 y si son dos las variantes de un 10,44.

Peris et al estudiaron MC1R en una población de melanoma en Eslovenia y encontró que las variantes T314T, V60L, V92M, R151C, R160W y R163Q presentan una mayor frecuencia en los pacientes con respecto a los controles, pero sin significación estadística (263).

Galore-Haskel et al (264) realizaron un estudio casos-controles sobre la contribución de las variantes de MC1R en pacientes de melanoma en pacientes de judíos israelíes. Identificaron 22 variantes diferentes en la población judía Ashkenazi y no Ashkenazi. Las variantes AFP R151C y R160W fueron más frecuentes en la población Ashkenazi, asociadas a piel clara y dificultad para broncearse, hallazgos fenotípicos frecuentes en esta población. La frecuencia de estas variantes es intermedia entre las encontradas en alto porcentaje en el norte de Europa (Gran Bretaña e Irlanda) y la cuenca mediterránea (pe. Grecia) (235). Asimismo se observó una frecuencia global de variantes de MC1R en la población control (77,8% en Ashkenazi y 50% en no Ashkenazi) muy superior a la observada en otras poblaciones, que puede estar en relación con la mayor incidencia de

melanoma en Israel. Se encontró que la edad del diagnóstico de melanoma fue anterior en la población con variantes de MC1R (49 años) que los que no las tuvieron (58 años).

En el año 2009 de Scherer y colaboradores analizaron el riesgo de melanoma en una población europea compuesta por alemanes y españoles, realizando el genotipaje de MC1R (265). Encontraron 10 variantes comunes de MC1R y que el presentar cualquiera de las mismas se relacionaba con un aumento de riesgo de melanoma de 1,69. Si existían dos variantes comunes el riesgo se elevaba a 2,66, evidenciando un efecto sumatorio de los cambios genéticos. Asimismo observaron 35 variantes infrecuentes. La frecuencia de encontrar variantes alélicas de MC1R en la población española fue algo inferior a la población alemana (60% vs 70%). Con las variantes AFP (R142H, R151C, R160W, D294H), de igual forma, se obtuvieron cifras más altas en la población alemana (33% vs 21%), representando en ambas poblaciones un factor de riesgo de melanoma. Se observó que el riesgo de melanoma en los portadores de polimorfismos AFP es superior a los no AFP. A pesar de los problemas de reproducibilidad con otros estudios, los datos confirman los hallazgos encontrados previamente que implican de forma individual un aumento de riesgo de melanoma de las variantes V60L, V92M, R160W, D294H y T314T en la población española.

La alta diversidad del gen MC1R en las poblaciones no africanas se explica por la relajación de la presión selectiva en las latitudes altas o por la presencia de pigmentaciones más claras debido a la producción disminuida de vitamina D en los países con radiación ultravioleta reducida (230,231,236). Existe una disminución norte-sur de la frecuencia de las variantes AFP en Europa, confirmado por el estudio de Scherer (265).

En el año 2008 Raimondi (246) condujo un meta-análisis sobre las variantes alélicas de MC1R y su relación con el melanoma y el fenotipo pelirrojo. Estudiaron las

publicaciones que relacionaban melanoma con las 6 variantes R y las 3 variantes r más frecuentes (descritas en el punto 4.1) de MC1R (245,248,256,257,259,260,266-269) y las que asociaban MC1R y fenotipo cutáneo (225,227,249,251-253,257,267,270). La gran mayoría de estudios fueron realizados en población caucásica europea. Los datos de la asociación entre las variantes de MC1R y melanoma se resumen en la siguiente tabla.

Variante	Frecuencia alélica en controles	Nºde estudios	Nº de casos	Nº de controles	OR	Valor “p”
V60L	12,3 (11,7-12,9)	10	1903	3162	1,15	0,01
D84E	1,3 (1,1-1,6)	8	1271	1773/	2,40	0,47
V92M	8,8 (8,3-9,4)	10	1635	2631	1,22	0,31
R142H	1,2(1,0-1,4)	7	1098	1614	1,66	0,46
R151C	9,1 (8,6-9,7)	10	1905	3142	1,78	0,25
I155T	0,9 (0,7-1,2)	6	1021	1929	2,45	0,37
R160W	8,0 (7,5-8,5)	10	1900	3164	1,43	0,64
R163Q	4,1 (3,7-4,5)	8	1617	2730	1,42	0,64
D2294H	2,6 (2,3-2,9)	10	1657	2816	1,77	0,08

Todas las variantes menos dos (V60L y V92M) se asociaban significativamente con el desarrollo de melanoma. La OR oscilaba entre 1,42 para R163Q a 2,45 para I155T.

Existen algunas diferencias entre las distintas poblaciones como la variante D294H que ha demostrado gran heterogeneidad entre los países del norte y del sur de Europa. Las personas de raza blanca más pigmentada del sur de Europa portadores de la variante

D294H tienen mayor riesgo de melanoma que los portadores de los países del norte de Europa.

Las variantes de MC1R se han relacionado con el aumento de riesgo de melanoma independientemente de las características de pigmentación (271) y sugiere que otra vía distinta a la pigmentaria puede sumarse a los efectos de MC1R en la síntesis de eumelanina. Por ejemplo las variantes I155T y R163Q se relacionan con la presencia de melanoma pero no con presentar piel clara. Puede ser que la relación entre MC1R y el cáncer de piel sea el resultado de mecanismos inmunes o inflamatorios que influyen en la carcinogénesis. La modulación del crecimiento, desarrollo y diferenciación de los melanocitos y el aumento del daño del ADN probablemente relacionado con la producción de radicales libres de oxígeno se han hipotetizado como contribuyentes de la carcinogénesis causada por MC1R (272-274).

Pérez Oliva realizaron la caracterización funcional de 6 variantes alélicas del gen MC1R en pacientes de melanoma en España. Sugieren que la pérdida de función de las variantes se asocia a un funcionamiento aberrante del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi próximo, con acumulación de aminoácidos e incapacidad de unirse debidamente a los ligandos activadores (275,276).

Cuéllar et al estudiaron la correlación de los hallazgos dermatoscópicos del melanoma y las variantes de MC1R en pacientes que presentan mutaciones de CDKN2A (224). Los autores encontraron que los melanomas de los pacientes con las variantes R presentan menor número de estructuras dermatoscópicas y menor número de colores y más claros que los que no las presentan. Por tanto existe una mayor probabilidad de catalogar estas lesiones como benignas utilizando la regla del ABCD de la dermatoscopia. Sin embargo, los vasos atípicos se observan con mayor facilidad al existir una gama cromática más clara. Este estudio presenta limitaciones al tener un

pequeño tamaño muestral (n=9) pero puede asociar implicaciones clínicas ya que debemos tener en cuenta que en pacientes de fototipos bajos, la dermatoscopia puede tener menor sensibilidad en el diagnóstico precoz de melanoma.

Pastorino estudió las variantes de MC1R en pacientes con melanoma solitario y múltiple en una población italiana (277). Observó que los pacientes con melanoma múltiple presentan variantes de MC1R en el doble de los casos que los de melanoma único y tienen mayor probabilidad de tener dos o más variantes de MC1R.

No sólo se ha relacionado MC1R con el aumento de riesgo de melanoma, sino que existen muchos estudios que implican el poseer variantes alélicas de MC1R y un aumento de riesgo de cáncer cutáneo no melanoma (278), tanto carcinoma basocelular (279) como carcinoma epidermoide (280,281), independientemente del color de piel y el color de pelo (282).

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Análisis de la relación existente entre los métodos de medición de la pigmentación humana subjetivos y objetivos.
2. Validación de los distintos sistemas de cuantificación de la sensibilidad cutánea a la RUV (clasificación por fototipos de Fitzpatrick y cálculo de la dosis eritema mínima).
3. Relación existente entre las características fenotípicas (pigmentación de la piel, color del pelo, color de los ojos, recuento de nevus melanocíticos, presencia de lentigos solares) y la sensibilidad cutánea a la RUV.
4. Relación existente entre las variantes alélicas de MC1R en la población de melanoma y las características fenotípicas.
5. Asociación entre los polimorfismos de MC1R y la sensibilidad cutánea a la RUV y la capacidad de producción de melanina.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Selección de pacientes.

El estudio incluye 53 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo reclutados de la Unidad de Melanoma perteneciente al Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Los *criterios de exclusión* son los siguientes:

- Edad inferior a 18 años.
- Mujeres embarazadas.
- Antecedentes personales de dermatosis inducidas o que empeoran con la RUV (fotodermatosis).
- Pacientes trasplantados.
- Hemodiálisis.

3.2. Obtención de datos.

A los pacientes de la Unidad de Tumores Pigmentarios del Hospital Gregorio Marañón con diagnóstico de melanoma cutáneo se les realiza el consentimiento informado del estudio.

3.2.1. Posteriormente se les efectúa un *cuestionario* en el que se incluyen:

- Datos epidemiológicos (nombre y apellidos; fecha de nacimiento; lugar de nacimiento).
- Antecedentes médicos personales. Particularmente se interroga al paciente sobre si ha presentado previamente melanoma o tumores cutáneos no melanoma.
- Antecedentes médicos familiares que incluye:
 - Melanoma (grado de parentesco).

- La historia tumoral familiar (tipo de neoplasia y grado de parentesco).
- Hábito tabáquico.
- Historia de exposición a la RUV (exposición solar crónica y/o intermitente)
- Historia de quemaduras solares en la infancia.

3.2.2. Mediante la *exploración física* se cuantifica:

- Número de nevus melanocíticos.
- Presencia de lentigos solares y localización.
- Color de piel.
- Color de pelo natural (puede ser necesario preguntar al paciente sobre su color de pelo sin aplicación de tintes o cambios en la pigmentación).
- Color de ojos.

3.2.3. Se establece en cada uno de los sujetos su *fototipo cutáneo*, realizándolo de acuerdo con el método clásico de Fitzpatrick, por el investigador principal y otro investigador independiente del Servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón.

- 1 (I) = Siempre se quema, nunca se broncea.
- 2 (II)= Casi siempre se quema, broncea con dificultad.
- 3 (III)= A veces se quema, broncea habitualmente.
- 4 (IV)= Raramente se quema, broncea con facilidad.

Hemos subdividido esta variable en otras cuatro para que exista mayor precisión.

- Fototipo externo: el realizado por el investigador externo.
- Fototipo quemaduras:

- 1. Siempre se quema.
- 2. Casi siempre se quema.
- 3. A veces se quema.
- 4. Nunca se quema.
- Fototipo bronceado:
 - 1. Nunca se broncea.
 - 2. Broncea con dificultad
 - 3. Broncea habitualmente.
 - 4. Broncea con facilidad.
- Fototipo global. Se halla realizando la media entre el fototipo externo, fototipo quemadura y fototipo bronceado. En caso de no ser un número natural se redondea (del 1 al 4).

3.2.4. Las características de los melanomas presentados por los pacientes (localización, tipo histológico, espesor tumoral y existencia de ulceración) se obtienen de la base de datos de la Unidad de Tumores Pigmentarios del Servicio de Dermatología del HGUGM.

3.2.5. Cuantificación objetiva de la pigmentación cutánea

La medición objetiva de la pigmentación cutánea se realiza mediante un dispositivo denominado Mexameter 18 que ha demostrado gran eficacia en numerosos estudios científicos. Es una herramienta que permite medir los dos componentes principalmente responsables del color de la piel: melanina y hemoglobina (eritema). La medición se basa en el índice absorción/reflexión y emplea longitudes de onda específicas tanto para la hemoglobina como para la melanina, evitando otras influencias de colores (por

ejemplo, la bilirrubina). El resultado correspondiente a ambos parámetros se muestra en forma de cifras índice (000-999).

Se realiza la estimación colorimétrica en siete regiones: dos de ellas que corresponden a la pigmentación constitucional (zona glútea súpero-medial y cara interna del brazo); y cinco que representan la pigmentación facultativa (región frontal, cervical, supraclavicular, supraescapular y cara externa del brazo).

3.2.6. Sensibilidad cutánea a la RUV

La sensibilidad cutánea a la RUV se establece calculando la DEM. Se realiza en la región lumbar inferior mediante un simulador de RUV-B de banda estrecha que emite dosis progresivamente crecientes en pequeñas superficies de la piel (áreas circulares de 2 cm de diámetro). La RUV-B se irradia durante un período de tiempo establecido previamente para cada fototipo que oscilará entre energías de 50 mJ/cm² (mínima dosis testada para fototipo I) y 350 mJ/cm². Las dosis se aumentan 50 mJ/cm² progresivamente entre los distintos puntos de referencia. La lectura se realiza 24 horas después de la irradiación y se considerará la DEM como la mínima dosis requerida para inducir eritema.

Se emplea la máquina Waldmann Q-180 para emitir la fuente de RUV-B en un espectro de radiación continuo que presenta un pico en 313 nm. La fluencia que se utilizará es de $5,1 \times 10^{-4}$ W/cm².

3.2.7. Capacidad de producción de melanina

Mediante el empleo del dispositivo Mexameter-18 se realiza la medición exacta de la cifra índice de melanina a los 7 días de la exposición a la RUV-B (en la misma localización cutánea donde se efectuó el registro colorimétrico y la DEM). De esta forma obtenemos una cuantificación objetiva de la capacidad de producir melanina de los sujetos.

3.2.8. Secuenciación del gen del receptor de la melanocortina

El MCR1 se secuencia por el Departamento de Genética Humana (programa de Patología Molecular) del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) que trabaja conjuntamente con el Servicio de Dermatología del Hospital Gregorio Marañón en el proyecto de genotipaje de MCR1.

El DNA genómico es aislado a partir de los linfocitos de sangre periférica y diluidos en una solución de 50 ng/11, utilizando el instrumento MagNA Pure LC. El proceso es realizado mediante el tradicional método salino.

La región codificada de MC1R es amplificada mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando dos pares de “primers” solapados. Los productos miden 671 y 610 bp de longitud respectivamente, y están solapados 104 bp.

La amplificación de PCR es realizada en un volumen total de 15 μ l que contienen 50ng de DNA, una concentración final de primer de 0,2 μ M, 0,2mM de deoxinucleósidos trifosfato, 1U/11 de Eco Taq polimerasa (Eppendorf AG, Alemania) y su buffer. Las condiciones de ciclado durante la PCR son: 95°C durante 2 minutos seguidos de 35 ciclos de 15 segundos de desnaturalización a 95°C, 15 segundos templando a 60°, 45 segundos de elongación a 72°C y, finalmente, una extensión de 72°C durante 10 minutos. Los productos de la PCR son purificados usando exonucleasa I y fosfatasa alcalina.

El análisis de la secuencia se desarrolla en el sistema ABI Prism (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando el kit BigDye Terminator Cycle Sequencing y el secuenciador automático ABI 3700, conforme a las instrucciones del fabricante. La secuencia resultante es analizada utilizando los software Polyphred, Phred, Phrap, y Consed para detectar todos los posibles cambios. Todos los cambios se confirman de forma manual.

3.3. Estudio descriptivo de las variables

- Edad de los pacientes (en años).
- Edad del diagnóstico del melanoma (en años).
- Lugar de nacimiento.
- Localización del melanoma.
 - 1. Cara y cuello.
 - 2. Tronco.
 - 3. Extremidades superiores.
 - 4. Extremidades inferiores.
 - 5. Palmas y plantas.
 - 6. Cuero cabelludo.
- Tipo histológico del melanoma
 - 1. Melanoma lentiginoso acral.
 - 2. Melanoma de extensión superficial.
 - 3. Melanoma nodular.
 - 4. Lentigo maligno (melanoma).
- Espesor tumoral del melanoma.
 - 1. Intraepidérmico.
 - 2. Menor de 1mm.
 - 3. Mayor o igual a 1 mm.
- Ulceración del melanoma.
 - 0. No
 - 1. Sí.
- Antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.

0. No

1. Sí.

- Hábito tabáquico.

0. No

1. Ocasional.

2. Habitual.

3. Hábito en el pasado.

- Antecedentes familiares de melanoma.

0. No

1. Sí

- Antecedentes familiares de otras neoplasias.

No se codifican los tumores al existir gran dispersión de datos y se recogen los tipos de cáncer y el grado de parentesco del familiar afectado.

- Color de piel.

1. Blanca.

2. Marrón claro.

3. Marrón oscuro.

- Color de ojos

1. Azul-gris

2. Verde.

3. Castaño claro

4. Castaño oscuro.

5. Negro.

- Color de pelo

1. Pelirrojo.

- 2. Rubio.
- 3. Castaño claro.
- 4. Castaño oscuro.
- 5. Negro.

- Número de nevus melanocíticos. Se contabiliza el número de nevus en 4 intervalos.

- 1. Menor o igual a 25.
- 2. 26-50.
- 3. 51-100.
- 4. Más de 100.

- Lentigos solares.

0. Ausencia.

1. Presencia de lentigos actínicos sólo en los hombros.

2. Presencia de lentigos actínicos en otras localizaciones distintas de los hombros. En caso de presentar lentigos en los hombros y en otras regiones corporales se contabilizará como 2.

- Exposición solar crónica. El paciente refiere si ha tenido exposiciones solares en sus actividades laborales presentes o pasadas.

0. No.

1. Sí.

- Exposición solar intermitente. Hace referencia a si han existido actividades recreativas bajo la radiación solar.

0. No.

1. Sí.

- Quemaduras solares en la infancia.

0. No

1. Sí

- Pigmentación y eritema constitucional y facultativo. Con el método colorimétrico Mexameter 18 se mide la melanina (M) y eritema (E) en distintas localizaciones. Las cifras de M y de E oscilan entre 000 y 999.

M y E en la frente.

M y E cervical (se mide en la cara lateral del cuello)

M y E en la región supraclavicular.

M y E en la región supraescapular.

M y E en la cara externa del brazo

M y E en la cara interna del brazo.

M y E en el glúteo

M constitucional= M cara interna del brazo+ M glúteo/2.

E constitucional= E cara interna del brazo+ E glúteo/2

M facultativa= M frente + M cervical + M supraclavicular + M supraescapular + M cara externa brazo/5.

E facultativo= E frente + E cervical + E supraclavicular + E supraescapular + E cara externa brazo/5.

- Grado de eritema y melanina tras la exposición a la RUV-B. Se realizan distintas mediciones en las zonas irradiadas.

M y E periDEM: la medición se realiza en la zona cutánea adyacente a la que se está irradiando. En nuestro estudio corresponde a la zona lumbar.

M y E preDEM 24: se mide en la zona irradiada con dosis inmediatamente inferiores a la dosis DEM (preDEM) a las 24 horas.

M y E DEM 24: en la zona DEM a las 24 horas.

M y E postDEM 24: en la zona irradiada con dosis inmediatamente superiores a la dosis DEM (postDEM), a las 24 horas.

M y E preDEM 7 días: en la zona irradiada preDEM a los 7 días.

M y E DEM 7 días: en la zona DEM a los 7 días.

M y E postDEM 7 días: en la zona postDEM a los 7 días.

Diferencial E24 preDEM= E preDEM 24 – E periDEM.

Diferencial E 24= E DEM 24 – E periDEM. Mide el diferencial de eritema a las 24 horas entre la zona DEM y la piel de alrededor (periDEM).

Diferencial E 24 postDEM= E postDEM 24 – E periDEM. Hace referencia al aumento de eritema entre la zona periDEM y postDEM.

Diferencia E postDEM – DEM 24= E postDEM 24– E DEM 24. Calcula la diferencia entre los grados de eritema entre la zona postDEM y DEM a las 24 horas.

Diferencia E DEM – preDEM 24= E DEM 24-E preDEM 24. Estima la diferencia de eritema a las 24 horas entre la zona DEM y preDEM.

Diferencial M DEM 7 d= M DEM 7d – M periDEM. Es el incremento de la melanina desde el día 0 al día 7 en la zona DEM.

Diferencial M preDEM 7d= M preDEM 7d – M periDEM. Es el aumento de la melanina en la zona preDEM a los 7 días de irradiación.

Diferencial M postDEM 7d= M postDEM 7d – M periDEM. Coincide con el incremento de pigmentación a los 7 días en la zona postDEM.

Diferencia M postDEM-DEM 7d= M postDEM 7d – M DEM 7d. Mide el incremento de la cantidad estimada de melanina en la zona postDEM en comparación con la zona DEM, a los 7 días.

Diferencia M DEM – preDEM 7d= M DEM 7 d – M preDEM 7d. Mide el incremento de la cantidad estimada de melanina en la zona DEM en comparación con la zona preDEM, a los 7 días.

Diferencia E 7d: E DEM 7d – E periDEM. Mide la diferencia de eritema en la zona DEM con respecto a la basal a los 7 días de la irradiación.

Recuperación E 7d: E DEM24- E DEM 7d. Esta estimación pretende valorar la disminución del eritema desde el día 1 al día 7 de la irradiación.

- DEM.
 - 0: 50 mJ/cm²
 - 1: 100 mJ/cm²
 - 2: 150 mJ/cm²
 - 3: 200 mJ/cm²
 - 4: 250 mJ/cm²
 - 5: 300 mJ/cm²
 - 6: 350 mJ/cm²
- Variantes alélicas de MC1R. Se estiman las variantes alélicas de MC1R.

Estas se subdividen en:

- Variantes R: son las variantes D294H, R160W, R151C, D84E, R142H, I155T. Se cuantifica en cada paciente el número de variantes.
- Variantes r: se cuantifica el número de variantes alélicas que no son R.
- Número de variantes alélicas global (variantes N): se realiza el sumatorio entre variantes R y r.

Las variables a estudio obtenidas se recopilieron en una base de datos creada con el programa Excel versión Office 2007 (Microsoft ©).

3.4. Correlación entre las distintas variables.

Con el apoyo del Servicio de Estadística del HGU Gregorio Marañón se realizan los diferentes estudios estadísticos de las variables que se contemplan en el presente proyecto.

- Correlación entre el fototipo cutáneo y color de la piel. Pruebas de chi-cuadrado (asociación lineal por lineal).
- Análisis del fototipo cutáneo y el color de ojos. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Asociación entre el fototipo global y el color de pelo. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Relación entre el número de nevus melanocíticos y el fototipo cutáneo. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Relación entre el fototipo cutáneo y la presencia de lentigos solares. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Asociación entre la exposición solar crónica y la presencia de lentigos. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Correlación entre la presencia de lentigos y la exposición solar intermitente. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Asociación entre el fototipo cutáneo y las quemaduras solares en la infancia. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
- Relación entre el fototipo cutáneo y la DEM. Pruebas de chi-cuadrado (asociación lineal por lineal).

- Comparación de la pigmentación y el eritema objetivos y el color de piel observado. Prueba de Mann-Whitney. W de Wilcoxon.
- Relación entre el color de pelo y la medición de la pigmentación y eritema cutáneos objetivos. Prueba de Kruskal-Wallis.
- Asociación entre el color de ojos y la pigmentación y eritema cutáneos. Prueba de Kruskal-Wallis.
- Relación entre el número de nevus melanocíticos y el grado de eritema y pigmentación. Prueba de Kruskal-Wallis. Cantidad de melanina y eritema en relación a las quemaduras solares en la infancia. Prueba de Mann-Whitney.
- DEM y su relación con los valores de pigmentación y eritema. Prueba de Kruskal-Wallis.
- Relación entre el fototipo cutáneo, el eritema y pigmentación cutáneas en estado basal y tras la irradiación con RUV-B. Prueba de Kruskal-Wallis y prueba de Mann-Whitney.
- Se relacionaron las variantes alélicas de MC1R con:
 - Antecedentes familiares de melanoma. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Color de piel. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Color de ojos. Pruebas de chi-cuadrado (asociación lineal por lineal).
 - Color de pelo. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Número de nevus melanocíticos. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Lentigos solares. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Quemaduras solares en la infancia. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).

- DEM. Pruebas de chi-cuadrado (razón de verosimilitudes).
 - Fototipo cutáneo. Pruebas de chi-cuadrado (asociación lineal por lineal).
 - Eritema y pigmentación basal y tras la radiación con RUV-B. Prueba de Kruskal-Wallis.
- Se estudiará la asociación existente entre presentar las variantes R y r más frecuentes en nuestra población (V60L, T314T, D294H, R151C, R160W) con las siguientes variables:
- Color de piel.
 - Color de pelo.
 - Color de ojos.
 - M constitucional, M facultativa, E constitucional, E facultativa.
 - DEM.
 - Fototipo global.

3.5. Aspectos Éticos

Los investigadores se comprometieron a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica. Se obtuvo el pertinente consentimiento informado por escrito de cada uno de los sujetos participantes en el estudio.

En el proyecto se respetaron las normas éticas aplicables a este tipos de estudios y no se realizó ningún procedimiento ni exploración añadida que no estuviera indicada según la práctica clínica, respetando todo los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (BOE de 20-X-99 y corregido BOE 11-XI-99).
- Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

4. Resultados

4.1. Estudio descriptivo de la población muestral.

4.1.1. Lugar de nacimiento

Los pacientes seleccionados en el estudio corresponden a población adulta nacida en España. La mayoría de los pacientes son de Madrid (n=31; 58,5%). Si analizamos el resto de comunidades autónomas de la población la distribución es la siguiente: Castilla y León (8); Castilla la Mancha (6); Andalucía (3); Extremadura (2); Galicia (1); Aragón (1) (Anexos; Tabla 4.1.).

4.1.2. Edad

La edad media en el momento de realizar el estudio es de 53,8 años y la mediana corresponde a 56,3 años. Los rangos de edad oscilan entre los 29 y los 79 años.

Con respecto a la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, la media se establece en 49 años y la mediana en 50 años. Los rangos de edad varían de 26 años la más joven a 75 años el de mayor edad.

4.1.3. Sexo

32 pacientes del global de 53 correspondían al sexo femenino (proporción sexo femenino/sexo masculino; 3/2).

4.1.4. Localización del melanoma.

Se analizan las localizaciones anatómicas donde se diagnosticaron los melanomas cutáneos en la población a estudio. Como en otros análisis realizados en la Unidad de Melanoma del Hospital Gregorio Marañón, la ubicación más frecuente corresponde al tronco, con casi la mitad de los pacientes (n=24; 48%). Por orden decreciente de frecuencia la distribución es la siguiente: extremidades inferiores 28% (n=14); extremidades superiores 14% (n=7); cabeza y cuello 6% (n=3); y localización acral 4% (n=2) (Tabla 4.2.).

Tabla 4.2.

LOCALIZACION ANATÓMICA	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza y cuello	3	6
Tronco	24	48
Extremidades superiores	7	14
Extremidades inferiores	14	28
Manos o pies	2	4

4.1.5. Tipo histológico

La estirpe histológica mayoritaria de la población estudiada corresponde al MES, con el 85% de los pacientes estudiados (n=40). Tanto el melanoma nodular (MN) como el LMM se encontraron en el 6,4% de los sujetos. Sólo un paciente presentó MLA (2,1%). Aunque la selección de la población muestral es aleatoria, pueden haberse encontrado un menor número de MN y de MLA debido a una menor tasa de supervivencia que el MES. El hecho de que el LMM sea diagnosticado habitualmente en pacientes de edad avanzada, puede haber incidido en el pequeño porcentaje encontrado debido a una menor accesibilidad de los mismos (Tabla 4.3.)

Tabla 4.3.

Subtipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Melanoma lentiginoso acral	1	2,1
Melanoma de extensión superficial	40	85,1
Melanoma nodular	3	6,4
Lentigo maligno melanoma	3	6,4

4.1.6. Espesor del melanoma

El grado de espesor del melanoma es el factor pronóstico de supervivencia más relevante en la actualidad. El índice de Breslow mide la distancia en milímetros (mm) desde la capa granulosa hasta la zona más profunda de progresión de la neoplasia. Los melanomas superficiales, los intraepidérmicos, que corresponden a aquellos que no han alcanzado la dermis representan el 18,8% (n=9) de los pacientes. Los que presentan un grosor menor de 1 mm constituyen el 45,8% (n=22) de nuestra población, representando

el grupo más frecuente. Los melanomas de mayor espesor (de al menos 1 mm de Breslow) fueron diagnosticados en el 35,4% de los pacientes (n=17) (Tabla 4.4.).

Tabla 4.4.

Espesor del melanoma (Breslow)	Frecuencia	Porcentaje
Intraepidérmico	9	18,8
Menor a 1 mm	22	45,8
Mayor o igual a 1 mm	17	35,4

4.1.7. Ulceración del melanoma

La ulceración histológica es otro de los factores de mal pronóstico que han cobrado mayor importancia en los últimos años. En los informes anatomo-patológicos en la actualidad se debe expresar la ausencia o presencia de ulceración del melanoma analizado. En nuestra población muestral sólo en un paciente se recogía en la historia clínica la presencia de ulceración en el informe histológico, siendo ausente en el resto de los casos estudiados (Anexos; Tabla 4.5.).

4.1.8. Presencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).

El CCNM, representado fundamentalmente por el carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide, muestra una incidencia más elevada que el melanoma. Se asocia a factores de riesgo comunes con el melanoma como son la exposición solar y las características fenotípicas como poseer fototipo bajo, piel clara, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo. En la población analizada encontramos dos pacientes con historia previa de CCNM (Anexos; Tabla 4.6.). El pequeño porcentaje hallado de tumores epiteliales probablemente se relacione con la edad media de los pacientes. El CCNM se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y en nuestro estudio la edad media es de 53 años aproximadamente. De hecho los dos pacientes con CCNM tienen 72 y 68 años.

4.1.9. Presencia de otros tumores malignos (no cutáneos)

Es conocida la presencia de alteraciones genéticas que predisponen a poseer varios

tumores malignos en el mismo paciente. De los 53 pacientes estudiados, cuatro de ellos tenían antecedentes de otras neoplasias no dermatológicas (Anexos; Tabla 4.7.). Las neoplasias referidas corresponden a un linfoma, un meningioma, un carcinoma de mama y un cáncer de colon (Anexos; Tabla 4.8.). En ningún paciente se hallaron dos o más tumores malignos asociados al melanoma.

4.1.10. Hábito tabáquico

Pocas referencias existen entre la relación del hábito tabáquico y la presencia de melanoma. De nuestros 53 pacientes, aproximadamente la mitad (n=27; 50,9%) nunca habían fumado y, el resto, sí. De los 23 pacientes que fuman la mayoría lo hacen de forma habitual (15). Sólo 3 pacientes han fumado con anterioridad y han cesado su hábito tabáquico (Anexos; Tabla 4.9.).

4.1.11. Antecedentes familiares de melanoma

El melanoma presenta una fuerte asociación familiar. En nuestros pacientes analizados 8 de ellos presentan antecedentes familiares de melanoma, constituyendo el 15,1 % de los mismos (Anexos; Tabla 4.10.). De los 8 pacientes, 6 tenían un familiar de primer grado a los que se les había diagnosticado de melanoma y 2 correspondían a segundo grado. Otros familiares de mayor grado del segundo no fueron contemplados en el análisis.

También se les preguntó a los pacientes sobre antecedentes familiares de tumores malignos distintos de melanoma. El 37,7% no referían ningún antecedente de neoplasias en la familia. Los tumores más frecuentes correspondían a los de la población general: CCNM, cáncer de pulmón, mama, colon y próstata. El análisis pormenorizado de las frecuencias de estos tumores malignos no se explicita por su escasa relación en el presente estudio.

4.1.12. Color de piel

En los pacientes del estudio se agruparon los pacientes en función de su color de piel en blanca, marrón claro y marrón oscuro (Tabla 4.11.). Dadas las características fenotípicas habituales de los pacientes de melanoma, en nuestra población muestral correspondiente a una consulta hospitalaria de tumores pigmentarios, sólo existían pacientes con color de piel blanca o marrón claro. La amplia mayoría poseen la piel blanca, constituyendo el 81,1% (n=43). El resto corresponden a una pigmentación marrón clara.

Tabla 4.11.

Color de piel	Frecuencia	Porcentaje
Blanca	43	81,1
Marrón claro	10	18,9
Marrón oscuro	0	0

4.1.13. Color de pelo

El color de pelo de la población a estudio se dividió en pelirrojo, rubio, castaño claro, castaño oscuro y negro. El pelo castaño es el más frecuente constituyendo dos terceras partes de los pacientes, siendo el castaño claro y oscuro parecidos en porcentaje (35,8% y 32,1%, respectivamente). Se encontró una frecuencia más elevada que la población general en colores de pelo rubio y pelirrojo, como es de esperar en una muestra de pacientes de melanoma. Pelirrojos suponen un 9,4% y rubios un 13,2%. Por último, el color de pelo negro presenta un porcentaje inferior a una población mediterránea, siendo de un 9,4%, también congruente con las características fenotípicas de la población muestral (Tabla 4.12.).

Tabla 4.12.

Color de pelo	Frecuencia	Porcentaje
Pelirrojo	5	9,4
Rubio	7	13,2
Castaño claro	19	35,8
Castaño oscuro	17	32,1
Negro	5	9,4

4.1.14. Color de ojos

El color de ojos más frecuente en nuestros pacientes corresponde al castaño claro con aproximadamente la mitad de los mismos (n=26; 49,1%). Le sigue en frecuencia el castaño oscuro con un 20,8%. Es de destacar que casi un tercio de los pacientes poseen ojos claros: azul-gris un 17% y verde un 11,3%. Ojos negros sólo se observaron en un paciente (Tabla 4.13.).

Tabla 4.13.

Color de ojos	Frecuencia	Porcentaje
Azul-gris	9	17,0
Verde	6	11,3
Castaño claro	26	49,1
Castaño oscuro	11	20,8
Negro	1	1,9

4.1.15. Número de nevus melanocíticos.

El número de nevus de los pacientes analizados indica que existe un porcentaje importante de los mismos que poseen un número menor o igual a 25 (n=18, 36%). En el otro polo, existe un pequeño, pero nada despreciable número de pacientes que muestran un número muy elevado de nevus, de más de 100 (n=6; 12%). El resto de sujetos presenta un número intermedio de nevus, constituyendo el principal grupo (Tabla 4.14.).

Tabla 4.14.

Número de nevus melanocíticos	Frecuencia	Porcentaje
0-25	18	36
26-50	12	24
51-100	14	28
> 100	6	12

4.1.16. Presencia de lentigos solares.

Los lentigos solares o actínicos constituyen unos de los marcadores de exposición solar y sensibilidad a la RUV. Sólo un pequeño número de nuestra población no presentaba lentigos en la exploración física (n=7; 14%). Los hombros son una

localización electiva de los lentigos y se encontraban en un 44% de los pacientes. Un 42% de los pacientes presentaba lentigos en otras localizaciones diferentes de los hombros (Tabla 4.15.).

Tabla 4.15.

Lentigos solares	Frecuencia	Porcentaje
Ausencia	7	14
En los hombros	22	44
Otras localizaciones	21	42

4.1.17. Exposición solar crónica

La exposición solar crónica en diversos estudios se ha equiparado a la exposición solar en el ámbito laboral. El 38,5 % de los pacientes aseguraban no haber realizado actividades laborales bajo la exposición solar, mientras que los que refirieron haber recibido una exposición solar en este ámbito se situó en el 61,5% (Anexos; Tabla 4.16.).

4.1.18. Exposición solar intermitente

La exposición solar intermitente se refiere a las actividades recreacionales que los pacientes realizan fundamentalmente en el período estival. En nuestra región lo más habitual es que los pacientes acudan a la costa y realicen baños de sol. Era importante insistir a los pacientes sobre sus actividades previas al diagnóstico de melanoma, ya que posteriormente su cultura de prevención era muy superior y sus hábitos de exposición solar más restrictivos. La amplia mayoría de los pacientes refirieron haber tenido recibido RUV de forma intermitente, ya sea de forma habitual (42,8%) u ocasional (44,9%). Sólo el 12,2 % argumentaban no haber tenido actividades intermitentes bajo el sol (Anexos; Tabla 4.17.).

4.1.19. Quemaduras solares en la infancia

Como se comentó en la introducción, existe evidencia científica que indica que las

quemaduras solares durante los primeros años de vida intervienen como factor de riesgo para la aparición de melanoma. En nuestra población aproximadamente dos tercios de los pacientes referían haber tenido quemaduras importantes en la infancia. El hecho de presentar fototipos bajos, la cultura existente hace años que no daba importancia a los efectos nocivos del sol y la ausencia de buenos productos de fotoprotección, intervienen en este porcentaje tan alto de quemaduras solares (Anexos; Tabla 4.18.).

4.1.20. Dosis eritema mínima (DEM)

Las dosis de UVB necesarias para inducir eritema visualmente evidente a las 24 horas oscilaron entre 50 mJ/cm² y 350 mJ/cm². La DEM más frecuentemente observada fue de 200 mJ/cm², con un 37,7% (Anexos, Tabla 4.19.)

4.1.21. Fototipo cutáneo.

Como se indicó anteriormente para establecer el fototipo de los pacientes hemos realizado las cuestiones al paciente en referencia a su facilidad de quemarse con la exposición solar (“fototipo quemadura”) y la capacidad de pigmentación (“fototipo bronceado”), por separado. Un investigador externo fue requerido para realizar su cálculo del fototipo (fototipo externo) y con los 3 estimaciones (fototipo externo + fototipo quemadura + fototipo bronceado/3) se ha establecido el fototipo global. Existen pequeñas variaciones entre la estimación del fototipo por parte de los 2 investigadores (Tablas 4.20-3.). Como es de esperar en una población afectada por el melanoma, la mayoría de los pacientes presentan un fototipo 2, con más de la mitad de los pacientes (54,7%). El segundo grupo más frecuente es el fototipo 3 con un 34% de los pacientes. Los fototipos 1 y 4 fueron minoritarios, constituyendo un 3,8 y 7,5% de los pacientes, respectivamente. En nuestra población no existía ningún paciente con fototipos 5 ó 6.

Tabla 4.20.

Fototipo quemadura	Frecuencia	Porcentaje
1	2	3,8
2	31	58,5
3	14	26,4
4	6	11,3

Tabla 4.21.

Fototipo bronceado	Frecuencia	Porcentaje
1	2	3,8
2	29	54,7
3	16	30,2
4	6	11,3

Tabla 4.22.

Fototipo externo	Frecuencia	Porcentaje
1	1	2,1
2	27	57,4
3	17	36,2
4	2	4,2

Tabla 4.23.

Fototipo global	Frecuencia	Porcentaje
1	2	3,8
2	29	54,7
3	18	34,0
4	4	7,5

4.1.22. Variantes alélicas de MC1R

Se han encontrado 16 variantes alélicas de MC1R distintas en nuestra población muestral. La variante más frecuente es V60L con un 30% de los pacientes. La segunda más frecuente, con el 18 % de la población muestral es D294H. La tercera más prevalente corresponde a T314T con 6 pacientes. El resto de variantes alélicas, con 5 ó menos pacientes, se encuentran representadas en la siguiente tabla (Tabla 4.24.).

Tabla 4.24.

VARIANTES ALÉLICAS DE MC1R	FRECUENCIA (pacientes)	PORCENTAJE
D294H	9	18
M128T	1	2
R151C	4	8
R155T	1	4
R160W	3	6
R163Q	5	10
T95M	2	4
V60L	15	30
V92M	4	8
I155T	1	2
S83P	1	2
V156L	2	4
T314T	6	12
Y298H	1	2

Las variantes R, relacionadas con presentar pelo rojo y piel clara, que se han encontrado en nuestra población son D294H, R151C y R160W. El 8% (n=4) de los pacientes presentan dos polimorfismo mayor, el 22% (n=11) uno y el grupo mayoritario, con un 70%, ninguno (Tabla 4.25.).

Tabla 4.25.

Variantes alélicas R	Frecuencia	Porcentaje
0	35	70,0
1	11	22,0
2	4	8,0

Con respecto a las variantes no AFP, más de la mitad de los pacientes no las presentan (56%). El poseer un cambio de este tipo está constituido por el 38% de los sujetos, la mayoría a expensas de V60L. Sólo tres pacientes presentan dos variantes alélicas menores (Tabla 4.26.).

Tabla 4.26.

Variantes alélicas r	Frecuencia	Porcentaje
0	28	56,0
1	19	38,0
2	3	6,0

Un 30% de la población muestral no presenta variantes alélicas globales y el 37% sólo una. Aproximadamente un cuarto de los pacientes (25,5%) posee 2 variantes y sólo el 7,8% 3 polimorfismos del gen MC1R (Tabla 4.27.).

Tabla 4.27.

Número de variantes global	Frecuencia	Porcentaje
0	15	29,4
1	19	37,3
2	13	25,5
3	4	7,8

4.1.23. Eritema y pigmentación constitucional y facultativa

Como se describió anteriormente el eritema y pigmentación constitucionales se obtuvieron realizando la estimación colorimétrica en la región interna del brazo y el glúteo de los pacientes y calculando la media entre sendas determinaciones. El eritema medio encontrado en los pacientes en la cara interna del brazo era de 168 y en el glúteo de 195. El eritema constitucional medio de la población correspondía a 182.

La pigmentación media en la cara interna del brazo era de 108 y en el glúteo 81, siendo esta última localización la que presenta menor pigmentación de todas las regiones medidas. La pigmentación constitucional media de la población se estableció en 94.

El eritema y pigmentación facultativos se estableció realizando la media de las estimaciones de la frente, región cervical, supraclavicular, supraescapular y cara externa del brazo. Los valores de eritema obtenidos en orden decreciente en las citadas regiones se distribuyó de la siguiente forma: frente 357, cervical 330, supraescapular 252, supraclavicular 245 y cara externa de brazo 189. El eritema facultativo medio se situó en 278.

La pigmentación en localizaciones expuestas al sol se distribuye de la siguiente forma: frente 133, región cervical 131, región supraclavicular 103, región supraescapular 105 y

en la cara externa del brazo 112. Por tanto las zonas que presentan mayor pigmentación son la frente y la región cervical, como sucede con el grado de eritema (Tabla 4.28.).

Tabla 4.28.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
M frente	133,09	132	30	242
E frente	357,11	354	147	618
M cervical	131,43	132	75	219
E cervical	330,32	327	187	538
M supraclavicular	103,17	99	37	161
E supraclavicular	244,77	237	123	452
M supraescapular	105,36	99	23	185
E supraescapular	252,44	240	117	433
M externa brazo	112,24	107	57	178
E externa brazo	189,84	176	107	348
M interna brazo	107,79	104	53	165
E interna brazo	167,58	163	70	319
M glúteo	80,63	74	11	327
E glúteo	195,33	194	70	340
M CONSTITUCIONAL	94,236	90	48,5	218,0
M FACULTATIVO	116,364	114,4	69,2	183,2
E CONSTITUCIONAL	181,689	170	70,0	302,0
E FACULTATIVO	277,649	277	177,8	419,0

4.1.24. Eritema y pigmentación tras la exposición a RUV-B de banda estrecha

Se midió el eritema y la pigmentación en la región lumbar, donde posteriormente fue expuesta la piel a radiación ultravioleta B en dosis crecientes (zona periDEM). Se realizó la medición del eritema y la pigmentación en la región irradiada donde el eritema fue perceptible a las 24 horas (zona DEM), en la que había recibido una dosis de UVB inmediatamente inferior (zona preDEM) y en la inmediatamente posterior (zona postDEM).

El eritema basal medio correspondía a 200. En la zona irradiada con UVB a dosis inmediatamente inferiores a la DEM, pero que a la exploración no se evidenciaba

eritema, la media del eritema se situó en 270, 70 puntos por encima de la basal. Este diferencial evidencia la mayor precisión en medir la sensibilidad de la RUV-B con el método colorimétrico que con el ojo humano.

En la zona establecida para la DEM el eritema medio se situó 374, 173 unidades por encima de la zona basal y 104 por encima de la zona preDEM. En la zona postDEM el eritema medio fue todavía más intenso, como es lógico, y la estimación correspondió a 432.

Las mediciones de eritema 7 días posteriores a la irradiación de UVB son inferiores a las obtenidas a las 24 horas. En la zona preDEM pasó de 270 a 241, en la DEM de 374 a 300 y en la zona postDEM de 432 a 350. Por tanto, aunque el grado de eritema evidentemente es inferior que a los 7 días, dista mucho de haber recuperado el grado de la estimación basal.

El grado de pigmentación a las 24 horas no es estimada habitualmente con los métodos colorimétricos debido a que suele descender en algunas unidades debido a que el eritema enmascara la melanina medida. En nuestro estudio también se pudo comprobar este fenómeno. La pigmentación basal se estimó en 83 unidades y en las 3 regiones irradiadas analizadas ascendió a los 7 días a 103, 117 y 132. Por tanto a mayor energía de irradiación de UVB se observó un grado creciente de pigmentación a la semana (Tabla 4.29.).

Tabla 4.29.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
M periDEM	83,75	77,00	13	177
E periDEM	200,51	182,00	80	377
M preDEM 24	91,67	80,00	20	224
E preDEM 24	270,20	255,00	138	484
M DEM 24	72,70	66,00	1	192
E DEM 24	373,60	373,00	198	584
M postDEM 24	60,14	50,00	0	185
E postDEM 24	430,86	441,50	250	634
M preDEM 7d	103,11	92,00	28	232
E preDEM 7d	241,47	225,00	115	440
M DEM 7d	116,90	110,00	28	236
E DEM 7d	300,14	308,00	130	458
M postDEM 7d	132,09	118,00	28	237
E postDEM 7d	350,00	347,00	169	579
DIFERENCIAL E 24	173,09	168,00	8	330
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	348,43	351,50	158	554
DIFERENCIAL E PREDEM 24	66,82	50,00	0	214
DIFERENCIAL M DEM 7 D	34,67	25,00	0	98
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	17,79	11,00	0	93
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	51,42	47,00	0	133
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	435,696	365,460	117,1	1334,1
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	57,147	50,526	1,1	139,7
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	44,571	28,689	-26,0	176,5
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	25,639	9,231	0	152,2
DIFERENCIA E 7 D	100,25	93,00	0	258
RECUPERACION E 7 D	79,13	67,50	0	406

4.2 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES VARIABLES.

4.2.1. Correlación entre el fototipo cutáneo y el color de la piel.

La mayoría de los pacientes con piel blanca poseen fototipo 2 (60,5%). La minoría de los pacientes con piel blanca posee fototipos mayores de 2, correspondiendo el 30,2% a un fototipo 3 y un 4,7% a un fototipo 4. Los 2 pacientes con fototipo 1 de la población muestral son de piel blanca (Tabla 4.30.).

De los de pacientes con color de piel marrón claro las proporciones cambian y el 70% poseen fototipos 3 o 4, correspondiendo el 50% al fototipo 3 y el 20% al fototipo 4. El 30% restante de los pacientes con color de piel marrón claro presentan fototipo 2. Esta correspondencia entre la piel más blanca y fototipos más bajos se ha evidenciado con

una relación estadísticamente significativa con una asociación lineal (“p”=0,024).

Tabla 4.30.

		Color de piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
FOTOTIPO GLOBAL	1	2 (4,7%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)
	2	26 (60,5%)	3 (30,0%)	29 (54,7%)
	3	13 (30,2%)	5 (50,0%)	18 (34,0%)
	4	2 (4,7%)	2 (20,0%)	4 (7,5%)
	Total	43 (100,0%)	10 (100,0%)	53 (100,0%)

4.2.2. Análisis del fototipo cutáneo y el color de ojos

Cuando observamos la distribución de los fototipos atendiendo a su color de ojos no existen diferencias entre los distintos grupos (“p”=0,768). El fototipo 2 es el más frecuente en todos los grupos de color de ojos (entre el 45,5% y el 66,7%) a excepción del único paciente con color de ojos negros que presentaba fototipo 3. El fototipo 3 es el segundo más frecuente de todos los grupos de color de ojos (Anexos; Tabla 4.31.)

4.2.3. Asociación entre el fototipo global y el color de pelo

El color de pelo se asocia al fototipo cutáneo con una relación estadísticamente significativa en nuestra población (“p”=0,024). Cuanto más claro es el color del pelo más bajo es el fototipo. Los pelirrojos presentan fototipo 1 (40%) ó 2 (60%). Los rubios en su gran mayoría poseen un fototipo 2. Los pacientes con pelo castaño claro se reparten entre los fototipos 2 (58%) y 3 (42%). Los individuos con pelo castaño oscuro y moreno se distribuyen de forma parecida con aproximadamente un 40% de fototipos 2 y 3 y un 20% de fototipo 4 (Tabla 4.32).

Tabla 4.32.

		Color de pelo					Total
		Rojo	Rubio	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
FOTOTIPO	1	2 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)
	2	3 (60,0%)	6 (85,7%)	11 (57,9%)	7 (41,2%)	2 (40,0%)	29 (54,7%)
	3	0 (0,0%)	1 (14,3%)	8 (42,1%)	7 (41,2%)	2 (40,0%)	18 (34,0%)
	4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	1 (20,0%)	4 (7,5%)
	Total	5 (100%)	7 (100%)	19 (100%)	17 (100%)	5 (100%)	53 (100%)

4.2.4. Relación entre el número de nevus melanocíticos y el fototipo cutáneo

Cuando observamos el número de nevus que presentan los pacientes según los fototipos, se evidencia que los pacientes con un número bajo de nevus melanocíticos (menor de 25) presentan fototipos más altos que los pacientes con mayor número de los mismos. Sin embargo esta relación no es estadísticamente significativa ($p=0,134$).

Tabla 4.33.

		Número de nevus melanocíticos				Total
		0-25	26-50	51-100	> 100	
FOTOTIPO	1	2 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)
	2	5 (27,8%)	8 (66,7%)	10 (71,4%)	3 (50,0%)	26 (52,0%)
	3	8 (44,4%)	3 (25,0%)	4 (28,6%)	3 (50,0%)	18 (36,0%)
	4	3 (16,7%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	18 (100,0%)	12 (100,0%)	14 (100,0%)	6 (100,0%)	50 (100,0%)

4.2.5. Relación entre el fototipo cutáneo y la presencia de lentigos

No existen diferencias en los fototipos cutáneos según se presenten o no se presenten lentigos ($p=0,274$). La mitad de los pacientes presentan fototipo 2, entre el 33% y el 43% fototipo 3. Ningún paciente con ausencia de lentigos presenta fototipo 4, pero no es un dato estadísticamente significativo al ser poblaciones pequeñas tanto la de fototipo 4 como la de no tener lentigos (Tabla 4.34.).

Tabla 4.34.

		Lentigos			Total
		No	Solo hombros	Otras localizaciones	
FOTOTIPO GLOBAL	1	0 (0,0%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)
	2	4 (57,1%)	10 (45,5%)	12 (57,1%)	26 (52,0%)
	3	3 (42,9%)	8 (36,4%)	7 (33,3%)	18 (36,0%)
	4	0 (0,0%)	2 (9,1%)	2 (9,5%)	4 (8,0%)
	Total	7 (100%)	22 (100%)	21 (100%)	50 (100%)

4.2.6. Asociación entre la exposición solar crónica y la presencia de lentigos

La exposición solar crónica hace referencia fundamentalmente a las actividades laborales bajo la luz del sol. En los pacientes que no presentan lentigos, la mayoría no refiere antecedentes de exposición solar crónica (71,4%). Por el contrario, aproximadamente dos tercios de los pacientes con lentigos, ya sea en hombros o en otras localizaciones, han recibido exposición solar crónica (Anexos; Tabla 4.35).

4.2.7. Correlación entre la presencia de lentigos y la exposición solar intermitente

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de lentigos y haber padecido exposiciones solares en actividades recreativas. En este campo es importante recalcar que existen factores como la edad que pueden influenciar en los datos obtenidos, ya que la presencia de lentigos está asociada de forma directamente proporcional con la edad (Anexos; Tabla 4.36.).

4.2.8. Asociación entre el fototipo cutáneo y las quemaduras solares en la infancia.

De los pacientes que relatan haber padecido quemaduras solares en la infancia, en su mayoría (72%) presentan fototipos bajos (1 ó 2). Por el contrario, de los pacientes que no refieren eventos de quemaduras por el sol en los primeros años, sólo el 29% son catalogados con fototipos bajos (1 ó 2) y la mayoría son de fototipo 3 (Tabla 4.37.). Esta relación que vincula las quemaduras en la infancia con fototipos bajos es estadísticamente significativa en nuestra población muestral ($p=0,022$).

Tabla 4.37.

		Quemaduras solares en la infancia		Total
		No	Sí	
FOTOTIPO GLOBAL	1	1 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (4,1%)
	2	4 (23,5%)	22 (68,8%)	26 (53,1%)
	3	10 (58,8%)	7 (21,9%)	17 (34,7%)
	4	2 (11,8%)	2 (6,3%)	4 (8,2%)
	Total	17 (100,0%)	32 (100,0%)	49 (100,0%)

4.2.9. Relación entre el fototipo cutáneo y la DEM

Hemos obtenido una relación directamente proporcional entre el fototipo cutáneo de nuestros pacientes y la DEM (“p”=0,056). No obstante existe un gran solapamiento entre los valores obtenidos del fototipo cutáneo a través de la anamnesis del paciente y la cuantía de la DEM calculada de forma objetiva tras la RUV (Tabla 4.38).

Tabla 4.38.

		Dosis DEM							Total
		50	100	150	200	250	300	350	
FOTOTIPO GLOBAL	1	0 0,0%	1 7,7%	0 0,0%	1 5,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 3,8%
	2	2 100,0%	6 46,2%	5 71,4%	13 65,0%	1 50,0%	2 25,0%	0 0,0%	29 54,7%
	3	0 0,0%	5 38,5%	1 14,3%	6 30,0%	1 50,0%	5 62,5%	0 0,0%	18 34,0%
	4	0 0,0%	1 7,7%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	1 12,5%	1 100,0%	4 7,5%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	7 100,0%	20 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 (100,0%)	53 100,0%

Cuando comparamos la DEM encontrada en los sujetos según su sensibilidad a las quemaduras solares (“fototipo quemaduras”), observamos que existe una tendencia estadística que relaciona los fototipos bajo con menores DEM (“p”=0,076). Como sucede con el fototipo global existe un solapamiento importante entre estas dos variables (Tabla 4.39.).

Tabla 4.39.

		Dosis DEM							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
Fototipo quemaduras	1	0 0,0%	1 7,7%	0 0,0%	1 5,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 3,8%
	2	2 100,0%	6 46,2%	5 71,4%	15 75,0%	1 50,0%	2 25,0%	0 0,0%	31 58,5%
	3	0 0,0%	4 30,8%	1 14,3%	4 20,0%	1 50,0%	4 50,0%	0 0,0%	14 26,4%
	4	0 0,0%	2 15,4%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	2 25,0%	1 100,0%	6 11,3%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	7 100,0%	20 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	53 100,0%

Aunque por concepto no son dependientes la capacidad de pigmentar que refiere el

paciente en la anamnesis (“fototipo bronceado”) y la DEM, sí que encontramos una relación estadísticamente significativa que asocia de forma lineal y directamente proporcional estas dos variables (“p”=0,013) (Tabla 4.40).

Tabla 4.40.

		Dosis DEM							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
Fototipo Bronceado	1	1 50,0%	1 7,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 3,8%
	2	1 50,0%	6 46,2%	5 71,4%	14 70,0%	1 50,0%	2 25,0%	0 0,0%	29 54,7%
	3	0 0,0%	5 38,5%	1 14,3%	5 25,0%	1 50,0%	4 50,0%	0 0,0%	16 30,2%
	4	0 0,0%	1 7,7%	1 14,3%	1 5,0%	0 0,0%	2 25,0%	1 100,0%	6 11,3%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	7 100,0%	20 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	53 100,0%

4.2.10. Comparación de la pigmentación y el eritema objetivos y el color de piel observado.

Existen cifras más elevadas de pigmentación constitucional, pigmentación facultativa, eritema constitucional y eritema facultativo en el subgrupo de piel de color marrón claro en comparación con la piel blanca. Sin embargo, sólo se puede establecer una relación estadísticamente significativa para la pigmentación y el eritema facultativos (Tabla 4.41).

Tabla 4.41.

	Color de piel	Rango promedio	Suma de rangos
M CONSTITUCIONAL	Blanca	26,09	1.122,00
	Marrón claro	30,90	309,00
M FACULTATIVO	Blanca	23,52	1.011,50
	Marrón claro	41,95	419,50
E CONSTITUCIONAL	Blanca	26,31	1.131,50
	Marrón claro	29,95	299,50
E FACULTATIVO	Blanca	25,30	1.088,00
	Marrón claro	34,30	343,00

4.2.11. Relación entre el color de pelo y la medición de la pigmentación y eritema cutáneos objetivos

En cuanto a la carga melánica constitucional observamos que los pelirrojos son los que presentan menos pigmentación y los individuos de pelo negro los que más. Los pacientes rubios y castaños presentan unas cifras de pigmentación similares (Tabla 4.42.).

Con respecto a la pigmentación facultativa existen cifras claramente inferiores también de los pacientes pelirrojos, seguidos de los pacientes rubios. Los sujetos castaños y morenos presentan cantidades parecidas de pigmento en las regiones expuestas.

No existen diferencias significativas en los grados de eritema tanto en la piel expuesta como en la piel que no ha recibido radiación solar. Sin embargo sí que hemos podido comprobar que las cifras medias de eritema en los pacientes rubios y pelirrojos en las zonas facultativas son superiores.

Tabla 4.42.

	Color pelo	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	Pelirrojo	17,30
	Rubio	29,93
	Castaño claro	26,05
	Castaño oscuro	27,53
	Negro	34,40
M FACULTATIVO	Pelirrojo	11,60
	Rubio	24,50
	Castaño claro	27,34
	Castaño oscuro	30,85
	Negro	31,50
E CONSTITUCIONAL	Pelirrojo	30,10
	Rubio	29,36
	Castaño claro	23,74
	Castaño oscuro	26,88
	Negro	33,40
E FACULTATIVO	Pelirrojo	29,40
	Rubio	33,43
	Castaño claro	27,58
	Castaño oscuro	23,53
	Negro	25,20

4.2.12. Asociación entre el color de ojos y la pigmentación y eritema cutáneos

Los grados de pigmentación constitucional de los pacientes de ojos verdes y castaño claros son los menores de los pacientes registrados. Sin embargo, los valores encontrados a los pacientes de ojos azules son similares a los pacientes con color de ojos oscuros (Tabla 4.43.).

Si observamos los resultados obtenidos de la pigmentación en zonas expuestas, las cifras menores también están representadas por los pacientes con color de ojos verdes o castaños claros. Los individuos con ojos azules tendrían valores intermedios y, por último, los pacientes con color de pelo castaño oscuro o negro presentan mayor cantidad de melanina.

El eritema constitucional y facultativo superior viene representado por el subgrupo de sujetos con ojos azules. Entre el resto de grupos no existen diferencias remarcables.

Tabla 4.43.

	Color ojos	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	Azul-gris	28,39
	Verde	23,25
	Castaño claro	19,14
	Castaño oscuro	30,46
	Negro	33,50
M FACULTATIVO	Azul-gris	25,78
	Verde	18,00
	Castaño claro	21,00
	Castaño oscuro	31,71
	Negro	35,50
E CONSTITUCIONAL	Azul-gris	25,78
	Verde	18,00
	Castaño claro	21,00
	Castaño oscuro	31,71
	Negro	35,50
E FACULTATIVO	Azul-gris	34,22
	Verde	21,33
	Castaño claro	22,00
	Castaño oscuro	27,96
	Negro	26,00

4.2.13. Relación entre el número de nevus y el grado de eritema y pigmentación.

Tras observar los datos que relacionan los subgrupos de pacientes con distinta cantidad de lesiones névicas y su grado de pigmentación y eritema tanto constitucional como facultativo, comprobamos que se comportan como poblaciones homogéneas, no existiendo diferencias entre ellas por tanto (Anexos; Tabla 4.44.).

4.2.14. Cantidad de melanina y eritema en relación a las quemaduras solares en la infancia

No hemos encontrado diferencias reseñables entre la pigmentación basal y facultativa o los niveles de eritema en las diferentes regiones estudiadas en función de si los pacientes presentaron eventos de quemaduras solares en los primeros años de vida (Anexos; Tabla 4.45.).

4.2.15. DEM y su relación con los valores de pigmentación y eritema

Aunque en los pacientes con DEM de 50 mJ/cm² se encuentra una pigmentación objetiva muy inferior al resto de pacientes y en los pacientes con las DEM superior (350 mJ/cm²) los máximos grados de melanina, en los grupos de DEM intermedia no existen diferencias tanto en la pigmentación constitucional como objetiva. De hecho estos grupos intermedios son los de mayor volumen muestral y los más representativos.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes DEM encontradas y el eritema basal y facultativo. No obstante, se observa que en cifras menores de DEM existe menor cantidad de grado de eritema basal y facultativo (Anexos; Tabla 4.46.).

4.2.16. Relación entre el fototipo cutáneo, el eritema y pigmentación en estado basal y tras la irradiación con UVB.

Las mediciones de la pigmentación constitucional indican que existe una tendencia estadística que relaciona una mayor pigmentación en las zonas no expuestas a medida

que es mayor el fototipo ($p=0,07$) (Tabla 4.47.). Cuando se comparan el fototipo 2 y 4 existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$) (Anexos; Tabla 4.48.).

En cuanto a la pigmentación facultativa existe una relación lineal estadísticamente significativa con el fototipo cutáneo ($p=0,039$). Se observa tanto en la pigmentación de zonas expuestas como las protegidas que los pacientes con fototipo 4 existe una pigmentación muy superior al fototipo 2 ó 3 ($p=0,015$).

Sin embargo, en los niveles obtenidos de eritema tanto constitucional como facultativo, no se puede demostrar que los subgrupos de pacientes con distintos fototipos se comporten de forma diferente. No obstante, se puede evidenciar que los pacientes con fototipo 4 presentan mayor eritema, como obtuvimos con los pacientes don cifras de DEM superiores.

Cuando realizamos la diferencia numérica entre el grado de eritema en la zona DEM a las 24 horas y el eritema basal (Diferencial E 24), observamos que existe una tendencia estadística que relaciona presentar menor diferencial en fototipos más altos ($p=0,073$). Por lo tanto, se induce mayor eritema en pacientes con fototipos más bajos y, asimismo, con menores energías de radiación UVB. Cuando comparamos el fototipo 2 y 4 existe un nivel de significación estadística mayor, de 0,013.

También podemos ver que existe mayor incremento del eritema a las 24 horas entre la zona basal y la inmediatamente con mayor dosis de UVB (Diferencial E 24 postDEM) en los fototipos más bajos. Esta relación no se ha podido constatar de forma estadísticamente significativa.

Existe un aumento del eritema en la zona inmediatamente con dosis de UVB inferior a la DEM a las 24 horas (zona preDEM), aunque no se percibe con la inspección visual. Por lo tanto, se evidencia que en zonas irradiadas existe un eritema objetivado por el sistema colorimétrico que no es posible observar con la exploración. Si realizamos el

diferencial entre el eritema a las 24 horas en la zona preDEM con la zona basal, podemos comprobar que los valores son inferiores en fototipos más altos, aunque sin diferencias estadísticas significativas ($p=0,128$).

Si se calcula el diferencial de eritema a las 24 horas entre la zona postDEM y DEM, y entre la zona DEM y preDEM, podemos evidenciar unas cifras mayores en fototipos bajos, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,025$ y $0,011$ respectivamente).

El diferencial del eritema obtenido a los 7 días en la zona DEM y el de la zona basal el día 0, se relaciona de forma inversamente proporcional con el fototipo. Esta asociación objetiva que los pacientes con mayor sensibilidad a la radiación UV (fototipos bajos) presentan grados de eritema a los 7 días en mayor cuantía. Sin embargo, el descenso de este eritema es similar en los distintos grupos de fototipos (recuperación e 7 d).

Los diferenciales de melanina en la zona preDEM, DEM y postDEM con respecto a la basal no demuestran diferencias si los comparamos los distintos fototipos. Sin embargo, podemos observar que los pacientes con los fototipos mayores (4), son los que mayores cifras diferenciales existen.

Si comparamos el diferencial de melanina entre la zona postDEM y DEM, y la zona DEM y preDEM, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los distintos fototipos.

Tabla 4.47.

	Fototipo global	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	2	23,89
	3	25,07
	4	39,08
M FACULTATIVO	2	23,02
	3	26,68
	4	39,83
E CONSTITUCIONAL	2	24,53
	3	24,86
	4	36,25
E FACULTATIVO	2	25,84
	3	24,36
	4	30,67

Sigue la Tabla 4.47.

DIFERENCIAL E 24	2	28,31
	3	26,39
	4	13,17
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	2	23,52
	3	17,70
	4	12,25
DIFERENCIAL E PREDEM 24	2	27,68
	3	25,38
	4	14,50
DIFERENCIAL M DEM 7 D	2	25,68
	3	23,07
	4	26,30
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	2	21,53
	3	26,59
	4	28,50
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	2	21,85
	3	20,36
	4	22,25
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	2	23,56
	3	20,00
	4	6,25
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	2	29,42
	3	23,15
	4	10,33
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	2	21,63
	3	22,55
	4	17,75
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	2	17,43
	3	16,00
	4	16,40
DIFERENCIA E 7 D	2	27,10
	3	22,86
	4	18,40
RECUPERACION E 7 D	2	26,17
	3	25,82
	4	21,42

4.2.17. Correlación entre antecedentes familiares de melanoma y las variantes alélicas de MC1R

De los 4 pacientes que poseían 2 variantes R, ninguno de ellos presentaban antecedentes familiares de melanoma. De los 11 pacientes con la presencia de una variante alélica mayor, 9 (82%) no referían estos antecedentes. De los 35 pacientes con

ausencia de variantes alélicas R, 29 no poseían familiares afectos y 6 sí. Según nuestros datos, no encontramos asociación entre los polimorfismos mayores y los antecedentes de melanoma (“p”= 0,481) (Anexos; Tabla 4.49).

Con respecto a las variantes r y su asociación con presentar antecedentes familiares de melanoma, tampoco existe una correlación estadísticamente significativa (“p”=0,572) (Anexos; Tabla 4.50).

Cuando analizamos las variantes alélicas globales de MC1R en pacientes con antecedentes familiares de melanoma observamos que de los 8 sujetos con familiares afectos 3 no presentaban ningún polimorfismo, dos de ellos una variante y tres poseían 2 variantes. Tampoco se obtuvo correlación (“p”=0,481) (Anexos; Tabla 4.51).

4.2.18. Correlación entre color de piel y las variantes alélicas de MC1R

Entre los pacientes con piel blanca, el 69% no poseían ninguna variante mayor de MC1R, el 21,4% presentaban una variante y el 9,5% dos variantes R (Tabla 4.52.). De los 8 pacientes con piel marrón clara, tres cuartas partes no presentaban polimorfismos del gen y un cuarto una variante. Los 4 pacientes con dos variantes R son de piel blanca. Con estos datos no podemos correlacionar el color de la piel percibido por la inspección y las variantes R (“p”= 0,481).

Tabla 4.52.

		Color de piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
VARIANTES R	0	29 (69,0%)	6 (75,0%)	35 (70,0%)
	1	9 (21,4%)	2 (25,0%)	11 (22,0%)
	2	4 (9,5%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	42 (100,0%)	8 (100,0%)	50 (100,0%)

De los 42 pacientes con piel blanca, el 54,8% no presentaban variantes r, el 38,1% una variante y el 7,1% poseían dos variantes menores (Tabla 4.53.). De los pacientes con piel marrón claro, el 62,5% no presentaban variantes r y el 37,5% una variante. Entre

ambas poblaciones de distinto color de piel no hubo diferencias estadísticas en referencia al número de variantes alélicas menores (“p”=0,572).

Tabla 4.53

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
VARIANTES r	0	23 (54,8%)	5 (62,5%)	28 (56,0%)
	1	16 (38,1%)	3 (37,5%)	19 (38,0%)
	2	3 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	42 (100,0%)	8 (100,0%)	50 (100,0%)

Si analizamos las variantes alélicas globales de MC1R observamos que en los pacientes de piel blanca no las presentaban un 23,8%, poseían una un 42,9%, dos 26,2% y tres un 7,1% (Tabla 4.54.). Si observamos los pacientes con piel marrón claro, el 55% no presentaban variantes, el 11,1% una variante, el 22% dos variantes y el 11,1% tres. Aunque se observa una mayor proporción de pacientes con piel marrón clara sin polimorfismos del gen que los de piel blanca, no existe una correlación estadísticamente significativa (“p”=0176).

Tabla 4.54.

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
N VARIANTES	0	10 (23,8%)	5 (55,6%)	15 (29,4%)
	1	18 (42,9%)	1 (11,1%)	19 (37,3%)
	2	11 (26,2%)	2 (22,2%)	13 (25,5%)
	3	3 (7,1%)	1 (11,1%)	4 (7,8%)
	Total	42 (100,0%)	9 (100,0%)	51 (100,0%)

4.2.19. Correlación entre las variantes alélicas de MC1R y el color de ojos

En los pacientes con color de ojos azul-gris no se encontró ninguna variante AFP en la amplia mayoría (89%) y el 11 % presentó dos variantes R (Tabla 4.55.). Tanto las personas con ojos verdes, castaños claros u oscuros, aproximadamente en dos tercios de los mismos no se encontró ninguna variante R. Aproximadamente el tercio restante presentaban una variante R. Según los datos obtenidos no se encontró relación entre los

distintos colores de ojos con los polimorfismos mayores del gen MC1R (“p”=0,544).

Tabla 4.55.

		Color de ojos					Total
		Azul-gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
Variantes R	0	8 (88,9%)	4 (66,7%)	7 (63,6%)	15(65,2%)	1(100,0%)	35 (70,0%)
	1	0 (0,0%)	2 (33,3%)	3 (27,3%)	6 (26,1%)	0 (0,0%)	11 (22,0%)
	2	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	23 (100%)	1 (100%)	50 (100%)

Cuando observamos los datos obtenidos de los polimorfismos no AFP del gen, en los pacientes con los ojos de color azul/gris aproximadamente la mitad (56%) no presentaban variantes r y la otra mitad sólo una (44%). En ningún paciente con ojos verdes se encontraron cambios menores (Tabla 4.56.). Entre los pacientes con ojos castaños, ya sean claros u oscuros, aproximadamente se dividen homogéneamente entre no poseer variantes r o sólo una. En líneas generales no existen diferencias en la distribución de estas variantes atendiendo al color de los ojos (“p”=0,141).

Tabla 4.56.

		Color de ojos					Total
		Azul-gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
Variantes r	0	5(55,6%)	6 (100%)	5 (45,5%)	11(47,8)	1 (100%)	28 (56,0%)
	1	4(44,4%)	0 (0,0%)	4 (36,4%)	11(47,8)	0 (0,0%)	19 (38,0%)
	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11(100%)	23(100%)	1 (100%)	50 (100%)

Los pacientes con ojos azules presentan un escaso número de polimorfismos del gen, con un 44% sin variantes identificadas y otro 44% con sólo 1 variante global (Tabla 4.57.). Los sujetos con ojos verdes tampoco presentan bajo nivel de polimorfismo, con la mitad de los mismos con ausencia de variantes globales y la otra mitad con una. Es de destacar lo obtenido en pacientes con ojos castaño claro, con un elevado número con dos variantes globales (54,5%) y un 9 % de tres variantes. Con respecto a los ojos

castaño oscuro también existe un porcentaje no despreciable de pacientes con dos (25%) o tres variantes (12,5%). No obstante, aunque existe una mayor proporción de pacientes con ojos castaños con más variantes globales, sólo existe una tendencia estadística (“p”=0,077).

Tabla 4.57.

		Color de ojos					Total
		Azul-gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
Variantes N	0	4 (44,4%)	3 (50,0%)	2 (18,2%)	5 (20,8%)	1(100%)	15 (29,4%)
	1	4 (44,4%)	3 (50,0%)	2 (18,2%)	10(41,7%)	0 (0%)	19 (37,3%)
	2	1 (11,1%)	0 (0,0%)	6 (54,5%)	6 (25,0%)	0 (0,0%)	13 (25,5%)
	3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	1 (100%)	51 (100%)

4.2.20. Distribución de las variantes alélicas de MC1R según el color del pelo

El dato más relevante lo constituye el elevado porcentaje de pacientes pelirrojos que poseen dos variantes alélicas mayores (80%). El resto de pacientes que no son pelirrojos no presenta ninguno de ellos dos variantes R. Esta asociación entre pelo pelirrojo y aumento de variantes R presenta significancia estadística (“p”=0,001). Tanto el pelo rubio, como el castaño o el negro presentan distribuciones parecidas, con ausencia de variantes R en un rango entre 71% y el 81% y presencia de una variante mayor que oscila entre el 19% y el 29% (Tabla 4.58.).

Tabla 4.58.

		Color de pelo					Total
		Rojo	Rubio	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
Variantes R	0	0 (0,0%)	5 (71,4%)	13(76,5%)	13(81,3%)	4 (80,0%)	35 (70,0%)
	1	1 (20,0%)	2 (28,6%)	4 (23,5%)	3 (18,8%)	1 (20,0%)	11 (22,0%)
	2	4 (80,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	5 (100%)	7 (100%)	17 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	50 (100%)

La variantes r se distribuyen de forma distinta dentro de los distintos grupos (“p”=0,028). En los pacientes pelirrojos no existen variantes menores en ninguno de

ellos. En los rubios se encontró en más de un 70% la variante r (Tabla 4.59.). Los castaños se comportan de forma parecida, con la mitad de ellos sin variantes menores registradas y la otra mitad aproximadamente con 1 variante. Los pacientes de pelo negro no presentaron variantes r.

Tabla 4.59.

		Color de pelo					Total
		Rojo	Rubio	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
VARIANTES r	0	5 (100%)	1 (14,3%)	9 (52,9%)	8 (50%)	5 (100%)	28 (56%)
	1	0 (0,0%)	5 (71,4%)	7 (41,2%)	7 (43,8%)	0 (0,0%)	19 (38,0%)
	2	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (5,9%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	5 (100%)	7 (100%)	17 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	50 (100%)

Los distintas poblaciones según el color del pelo se comportan de forma diferente en cuanto a su número de variantes alélicas globales (“p”=0,0001). Todos los pacientes pelirrojos presentan polimorfismos que, como vimos anteriormente, son a expensas de variantes mayores (Tabla 4.60.). Todos los pacientes rubios presentan alguna variante, presentando el 71% una variante alélica global. Por el contrario existe un porcentaje significativo de pacientes tanto con pelo castaño (claro y oscuro) como los de pelo negro, que no poseen ninguna variante alélica. De hecho, en los pacientes de pelo negro el no presentar ninguna variante es el grupo mayoritario (80%).

Tabla 4.60.

		Color de pelo					Total
		Rojo	Rubio	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
Variantes N	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (38,9%)	4 (25,0%)	4 (80,0%)	15 (29,4%)
	1	0 (0,0%)	5 (71,4%)	4 (22,2%)	9 (56,3%)	1 (20,0%)	19 (37,3%)
	2	5 (100,%)	0 (0,0%)	6 (33,3%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	13 (25,5%)
	3	0 (0,0%)	2 (28,6%)	1 (5,6%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	5 (100%)	7 (100%)	18 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	51 (100%)

4.2.21. Correlación entre el número de nevus melanocíticos y las variantes alélicas de MC1R.

Cuando se analizan los distintos grupos de pacientes en relación a su número de nevus

melanocíticos con las diferentes variantes alélicas de MC1R, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Anexos; Tablas 4.61-3). Los subgrupos poblacionales se comportan de forma parecida con respecto a las variantes R (“p”=0,414), variantes r (“p”=0,877)) y el cómputo de variantes globales (“p”=0,693).

4.2.22. Correlación entre la presencia de lentigos solares y variantes de MC1R.

Cuando analizamos las variantes mayores de MC1R que presentan las tres poblaciones de “ausencia de lentigos”; “presencia de lentigos sólo en hombros” y “presencia de lentigos en otras localizaciones”, observamos que las mismas son homogéneas y no existen diferencias entre ellas (“p”=0,742) (Anexos; Tabla 4.64.).

Con respecto a las variantes r el subgrupo de “ausencia de lentigos” presenta un mayor número de las mismas en comparación con los que poseen lentigos (Anexos; Tabla 4.65.). No obstante, al ser el subgrupo menos numeroso, no es estadísticamente significativa esta asociación (“p”=0,681).

Todos los pacientes con ausencia de lentigos que presentan polimorfismos de MC1R, a diferencia de los pacientes con lentigo, que un tercio de los mismos no existen variantes R (Anexos; Tabla 4.66.). Si realizamos el análisis estadístico no podemos establecer diferencias entre las 3 subpoblaciones (“p”=0,151).

4.2.23. Correlación entre las variantes alélicas de MC1R y haber presentado quemaduras solares en la infancia.

Las poblaciones de pacientes que han padecido quemaduras solares en la infancia o no lo han hecho son homogéneas si las comparamos con las variantes mayores de MC1R (“p”=0,190). La mayor parte de los pacientes independientemente de haber padecido quemaduras solares en sus primeros años de vida no poseen variantes R (Tabla 4.67.).

Tabla 4.67.

		Quemaduras solares en la infancia		Total
		No	Sí	
VARIANTES R	0	13 (86,7%)	21 (67,7%)	34 (73,9%)
	1	2 (13,3%)	7 (22,6%)	9 (19,6%)
	2	0 (0,0%)	3 (9,7%)	3 (6,5%)
	Total	15 (100,0%)	31 (100,0%)	46 (100,0%)

Con respecto a los polimorfismos no asociados a aumento de riesgo de melanoma o variantes menores, observamos que no influyen en nuestra población a la hora de intervenir en una diferente probabilidad de presentar quemaduras solares en la infancia (“p”=0,938) (Tabla 4.68.).

Tabla 4.68.

		Quemaduras solares en la infancia		Total
		No	Sí	
VARIANTES r	0	9 (60,0%)	17 (54,8%)	26 (56,5%)
	1	5 (33,3%)	12 (38,7%)	17 (37,0%)
	2	1 (6,7%)	2 (6,5%)	3 (6,5%)
	Total	15 (100,0%)	31 (100,0%)	46 (100,0%)

En referencia al número global de variantes alélicas de MC1R y el haber padecido quemaduras solares en la infancia, existe una tendencia estadística (“p”=0,086) que relaciona presentar más variantes con haber padecido episodios de quemaduras en la niñez. De los pacientes que han padecido quemaduras en este período, el 78% presenta una o más variantes (Tabla 4.69.). En el otro grupo de ausencia de quemaduras en la infancia sólo en el 50% se han encontrado polimorfismos en el gen estudiado.

Tabla 4.69.

		Quemaduras solares en la infancia		Total
		No	Sí	
VARIANTES r	0	8 (50,0%)	7 (22,6%)	15 (31,9%)
	1	4 (25,0%)	13 (41,9%)	17 (36,2%)
	2	4 (25,0%)	7 (22,6%)	11 (23,4%)
	3	0 (0,0%)	4 (12,9%)	4 (8,5%)
	Total	16 (100,0%)	31 (100,0%)	47 (100,0%)

4.2.24. Correlación entre la DEM y las variantes alélicas de MC1R

No se ha observado relación estadísticamente significativa entre las diferentes dosis de UVB necesarias para inducir eritema y el poseer variantes alélicas mayores de MC1R. Los dos pacientes con menor DEM presentaron al menos una variante R. El 35% (7/20) de los pacientes con DEM menor o igual a 150 mJ/cm^2 presentan al menos una variable R (Anexos, Tabla 4.70.). Si observamos los pacientes con DEM mayor a 150 mJ/cm^2 , en el 25% (8/30) se hallaron variantes alélicas del gen. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (“p”=0,157).

Los distintos grupos de pacientes con DEM de diferente cuantía se comportan de forma homogénea si analizamos el número de las variantes alélicas menores de MC1R. Los dos pacientes con DEM más bajos (50 mJ/cm^2) no poseen variantes r (Anexos, Tabla 4.71.).

Como era previsible tras el análisis pormenorizado de las variantes alélicas mayores y menores en comparación con las diferentes DEM de nuestra población, el número de variantes globales no parece influir en la cuantía de la DEM esperable (“p”=0,718). Los dos pacientes con DEM más baja tienen más de una variante y el paciente con menor sensibilidad a la RUV no presentó ninguna (Anexos, Tabla 4.72.).

4.2.25. Correlación entre las variantes de MC1R y el fototipo cutáneo

Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre poseer variantes

mayores de MC1R y presentar fototipos bajos ($p=0,005$). Es una relación lineal inversamente proporcional la que une estas dos variables. El 100% de los pacientes con fototipo 1 tiene alguna variante R, el 37% de los sujetos con fototipo 2, el 18% de fototipo 3 y el 0% de fototipo 4 (Tabla 4.73.).

Tabla 4.73.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES R	0	0 (0,0%)	17 (63,0%)	14 (82,4%)	4 (100,0%)	35 (70,0%)
	1	1 (50,0%)	7 (25,9%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	11 (22,0%)
	2	1 (50,0%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	2 (100%)	27 (100%)	17 (100%)	4 (100%)	50 (100%)

Por el contrario, con las variantes menores de MC1R encontramos que no existen diferencias entre los diferentes grupos de pacientes atendiendo a su fototipo cutáneo.

Tabla 4.74.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES r	0	2 (100,0%)	15 (55,6%)	9 (52,9%)	2 (50,0%)	28 (56,0%)
	1	0 (0,0%)	10 (37,0%)	7 (41,2%)	2 (50,0%)	19 (38,0%)
	2	0 (0,0%)	2 (7,4%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	2 (100%)	27 (100%)	17 (100%)	4 (100%)	50 (100%)

Cuando comparamos el número global de variantes alélicas con los diferentes fototipos encontramos una relación lineal inversamente proporcional estadísticamente significativa ($p=0,019$). Como hemos visto anteriormente esta relación se debe a la contribución fundamentalmente de las variantes R. El 100% de los pacientes con fototipo 1 al menos presenta una variante alélica de MC1R, el 85% con fototipo 2, y el 50% de los que presentan fototipo 3 ó 4 (Tabla 4.75.).

Tabla 4.75.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
N VARIANTES	0	0 (0,0%)	4 (14,8%)	9 (50,0%)	2 (50,0%)	15 (29,4%)
	1	0 (0,0%)	13 (48,1%)	5 (27,8%)	1 (25,0%)	19 (37,3%)
	2	2 (100,0%)	7 (25,9%)	3 (16,7%)	1 (25,0%)	13 (25,5%)
	3	0 (0,0%)	3 (11,1%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	2 (100%)	27 (100%)	17 (100%)	4 (100%)	50 (100%)

Si detallamos la relación existente entre las variantes de MC1R y particularmente lo que nos relata el paciente sobre su facilidad de quemarse (“fototipo quemaduras”), observamos las mismas asociaciones que con el fototipo global. Existen pequeñas variaciones pero, se puede afirmar asimismo que existe una relación entre poseer fototipo bajo y presentar un número mayor de variantes R y de polimorfismos genéticos de MC1R en general. No existe relación con las variantes menores de MC1R (Anexos; Tablas 4.76-8.).

Por último, cuando asociamos las variables entre el “fototipo bronceado” y las variantes alélicas de MC1R observamos hallazgos similares a los encontrados para el fototipo global y “fototipo quemaduras”. Existe una relación significativa inversamente proporcional entre presentar fototipos bajos y poseer variantes mayores y globales del gen estudiado (Anexos; Tablas 4.79-81.).

4.2.26. Relación entre las variantes alélicas de MC1R y el eritema y pigmentación basal y tras la radiación con UVB

La cantidad de melanina constitucional en los subgrupos de pacientes con diferentes variantes mayores de MC1R indica que los pacientes con más variantes R presentan menor pigmentación. Este dato es muy relevante en los pacientes con dos variantes, siendo menores las diferencias entre los pacientes con ausencia de variantes o presencia de una (Tabla 4.82.1).

En cuanto a la pigmentación en las áreas expuestas al sol y su relación con las variantes R observamos que los pacientes con 2 variantes presentan menores niveles de melanina. Los sujetos con 0 ó 1 polimorfismo mayor presentan niveles de pigmentación similares.

No existe relación lineal entre el grado de eritema en zonas no expuestas y el número de variantes R. Sin embargo, aunque no se pueda afirmar que sea una relación estadísticamente significativa, se observan cifras crecientes de eritema en zonas facultativas a medida que se encuentran variantes R.

En el resto de cálculos sobre los diferenciales de eritema y pigmentación con distintas dosis de UVB, no se puede concluir que exista relación con las variantes R (Anexos; Tabla 4.82.2).

Tabla 4.82.1.

	VARIANTES R	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	0	27,30
	1	24,05
	2	13,75
M FACULTATIVO	0	26,76
	1	26,05
	2	13,00
E CONSTITUCIONAL	0	25,23
	1	26,59
	2	24,88
E FACULTATIVO	0	23,80
	1	27,73
	2	34,25
DIFERENCIAL E 24	0	26,20
	1	25,45
	2	19,50

Con respecto al número de variantes globales de MC1R, existe una tendencia estadística que relaciona un número mayor de las mismas con un nivel de melanina inferior en las zonas protegidas del sol. Esta asociación no se ha encontrado con las cifras de pigmentación facultativa, donde los distintos subgrupos de pacientes con

diferentes números de polimorfismos genéticos de MC1R se comportan de forma homogénea (Tabla 4.83.1.).

Se ha observado una relación directa entre el grado de eritema en la zona DEM y postDEM con el número de variantes globales de MC1R (“p”=0,021 y 0,0085 respectivamente). Para el resto de diferenciales de eritema y pigmentación a las 24 horas y 7 días de la exposición a UVB no hemos encontrado asociaciones reseñables (Anexos; Tabla 4.83.2.).

Tabla 4.83.1.

	VARIANTES R	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	0	29,73
	1	28,84
	2	22,15
	3	11,00
M FACULTATIVO	0	25,97
	1	26,42
	2	23,54
	3	22,12
E CONSTITUCIONAL	0	25,40
	1	28,79
	2	23,08
	3	24,50
E FACULTATIVO	0	22,73
	1	26,95
	2	24,92
	3	37,25
DIFERENCIAL E 24	0	25,83
	1	28,87
	2	28,19
	3	41,62

4. 3. CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIANTES ALÉLICAS DE MC1R DE FORMA INDIVIDUALIZADA CON EL FENOTIPO Y LA SENSIBILIDAD CUTÁNEA A LA RUV

En esta apartado se analizan las 3 variantes R más frecuentes en nuestra población muestral (D294H, R151C y R160W) y las 2 variantes menores más representadas (V60L y T314T).

4.3.1 .V60L

Existe un porcentaje muy escaso de pacientes con pigmentación marrón clara con presencia de V60L (10%), encontrándose en una proporción mayor en los individuos con pigmentación blanca (33,3%). De hecho, de los 15 pacientes a los que se encontró esta variante, 14 de ellos presentaban piel blanca (Tabla 4.84.). A pesar de estos hallazgos el nivel de significación estadística fue mayor a 0,05.

Tabla 4.84.

		Color de piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
V60L	Presente	14 (33,3%)	1 (10,0%)	15 (28,8%)
	Ausente	28 (66,7%)	9 (90,0%)	37 (71,2%)
	Total	42 (100,0%)	10 (100,0%)	52 (100,0%)

Cuando estudiamos la asociación entre V60L y color de pelo rubio y pelirrojo con respecto al resto, no encontramos asociación estadística (Tabla 4.85.). Cuando se compara el pelo pelirrojo de forma individualizada tampoco se establecen diferencias (Tabla 4.86.).

Tabla 4.85.

		Color pelo		Total
		Rubio o pelirrojo	Resto	
V60L	Presente	3 (25,0%)	12 (30,7%)	15 (29,4%)
	Ausente	9 (75,0%)	27 (69,3%)	36 (70,6%)
	Total	12 (100,0%)	39 (100,0%)	51 (100,0%)

Tabla 4.86.

		Color pelo		Total
		Pelirrojo	Resto	
V60L	Presente	0 (0,0%)	15 (32,6%)	15 (29,4%)
	Ausente	5 (100,0%)	31 (69,3%)	36 (70,6%)
	Total	5 (100,0%)	46 (100,0%)	51 (100,0%)

No existe una relación significativa entre la presencia de V60L y el color de ojos de los pacientes. Lo más relevante es la ausencia de esta variante en todos los pacientes con ojos verdes, a diferencia del resto de color de ojos (Tabla 4.87.).

Tabla 4.87.

		Color de ojos					Total
		Azul-Gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
V60L	Presente	3 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (27,3%)	9 (36,0%)	0 (0,0%)	15 (28,8%)
	Ausente	6 (66,7%)	6 (100,0%)	8 (72,7%)	16 (64,0%)	1 (100,0%)	37 (71,2%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	25 (100%)	1 (100%)	52 (100%)

En cuanto a la relación de V60L y el fototipo, las distintas poblaciones se comportan como poblaciones homogéneas (Tabla 4.88.). Aproximadamente un 70% de los pacientes no presentan V60L, ascendiendo al 100% en los individuos con fototipo 1, si bien al ser únicamente 2 pacientes no es significativo.

Tabla 4.88.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
V60L	Presente	0 (0,0%)	9 (32,1%)	5 (27,8%)	1 (25,0%)	15 (28,8%)
	Ausente	2 (100,0%)	19 (67,9%)	13 (72,2%)	3 (75,0%)	37 (71,2%)
	Total	2 (100,0%)	28 (100,0%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	52 (100,0%)

No existen diferencias estadísticamente significativas entre poseer V60L y el gradiente de las distintas DEM, aunque se puede observar que las pieles más sensibles a la RUV presentan una proporción mayor de ausencia de dicha variante (Anexos; Tabla 4.89.).

La pigmentación constitucional y facultativa, así como el eritema constitucional y facultativo, no se ve influenciadas por la presencia de la variante V60L (Anexos; Tabla 4.90.)

4.3.2. T314T

El 11,8% de nuestra población a estudio presentan el polimorfismo T314T. Dentro de los que son de pigmentación marrón clara existe un porcentaje más elevado de esta variante (22,2%), a diferencia del 9,5% de los que presentan piel blanca (Tabla 4.91.).

Tabla 4.91.

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
T314T	Presente	4 (9,5%)	2 (22,2%)	6 (11,8%)
	Ausente	38 (90,5%)	7 (77,8%)	45 (88,2%)
	Total	42 (100,0%)	9 (100,0%)	51 (100,0%)

Cuando estudiamos la asociación entre T314T y color de pelo rubio y pelirrojo con respecto al resto, no encontramos asociación estadística (Tabla 4.92). Cuando se compara el pelo pelirrojo de forma individualizada tampoco se establecen diferencias (Tabla 4.93.).

Tabla 4.92.

		Color pelo		Total
		Rubio o pelirrojo	Resto	
T314T	Presente	2 (16,7%)	4 (10,3%)	6 (11,8%)
	Ausente	10 (83,3%)	35 (89,7%)	45 (88,2%)
	Total	12 (100,0%)	39 (100,0%)	51 (100,0%)

Tabla 4.93.

		Color pelo		Total
		Pelirrojo	Resto	
T314T	Presente	0 (0,0%)	6 (8,7%)	6 (11,8%)
	Ausente	5 (100,0%)	40 (91,3%)	45 (88,2%)
	Total	5 (100,0%)	46 (100,0%)	51 (100,0%)

De forma global no existe asociación entre tener el cambio T314T y el color de ojos de los pacientes. Sin embargo, existe una tendencia estadística que relaciona la variante T314T con presentar color de ojos castaño (Tabla 4.94.).

Tabla 4.94.

		Color de ojos					Total
		Azul-Gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
T314T	Presente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	6 (11,8%)
	Ausente	9 (100%)	6 (100%)	9 (81,8%)	20 (83,3%)	1 (100%)	45 (88,2%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	1 (100%)	51 (100%)

De los 6 pacientes con T314T, 4 de ellos tienen un fototipo global 2 (Tabla 4.95.). No obstante no parece influir esta variante con el fototipo de los pacientes (“p”=0,56).

Tabla 4.95.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
T314T	Presente	0 (0,0%)	4 (14,8%)	1 (5,6%)	1 (25,0%)	6 (11,8%)
	Ausente	2 (100,0%)	23 (85,2%)	17 (94,4%)	3 (75,0%)	45 (88,2%)
	Total	2 (100,0%)	27 (100,0%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	51 (100,0%)

Existe una tendencia estadística que relaciona presentar la variante T314T con grados superiores de pigmentación en región glútea y la cara interna del brazo (“p”=0,09). Los niveles de correlación del polimorfismo con la pigmentación facultativa y el grado de eritema no demuestran asociación (Anexos; Tabla 4.96.).

4.3.3. D294H

La proporción encontrada de D294H según el color de piel es similar, alcanzando al 11% de pacientes tanto de piel blanca como marrón clara (Tabla 4.97.).

Tabla 4.97.

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
D294H	Presente	8 (19,0%)	1 (11,1%)	9 (17,6%)
	Ausente	34 (81,0%)	8 (88,9%)	42 (82,4%)
	Total	42 (100,0%)	9 (100,0%)	51 (100,0%)

Existe una relación estadísticamente significativa que une el poseer D294H con el color de pelo rubio-pelirrojo y con el color de pelo pelirrojo de forma individualizada (“p” < 0,05 y “p” < 0,01 respectivamente) (Tablas 4.98 y 4.99.).

Tabla 4.98.

		Color pelo		Total
		Rubio o pelirrojo	Resto	
D294H	Presente	5 (41,7%)	4 (10,3%)	9 (17,6%)
	Ausente	7 (58,3%)	35 (89,7%)	42 (82,4%)
	Total	12 (100,0%)	39 (100,0%)	51 (100,0%)

Tabla 4.99.

		Color pelo		Total
		Pelirrojo	Resto	
D294H	Presente	4 (80,0%)	5 (10,9%)	9 (17,6%)
	Ausente	1 (20,0%)	41 (89,1%)	42 (82,4%)
	Total	5 (100,0%)	46 (100,0%)	51 (100,0%)

Las distintas subpoblaciones estratificadas por el color de ojos se comportan de forma homogénea al analizarlas según la presencia o ausencia de D294H. Si intentamos comparar ojos claros (azules o verdes) con respecto a castaños tampoco existe variación en función de la presencia de D294H (Tabla 4.100.).

Tabla 4.100.

		Color de ojos					Total
		Azul-Gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
D294H	Presente	2 (22,2%)	1 (16,7%)	2 (18,2%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	9 (17,6%)
	Ausente	7 (77,8%)	5 (83,3%)	9 (81,8%)	20 (83,3%)	1 (100%)	42 (82,4%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	1 (100%)	51 (100%)

Con respecto al fototipo global, se encuentra una tendencia estadística que relaciona los poseer D294H con una proporción aumentada de fototipos bajos (“p”=0,08) (Tabla 4.101.).

Tabla 4.101.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
D294H	Presente	1 (50,0%)	6 (22,2%)	2 (11,0%)	0 (0,0%)	9 (17,6%)
	Ausente	1 (50,0%)	21 (77,8%)	16 (89,0%)	4 (100,0%)	42 (82,4%)
	Total	2 (100,0%)	27 (100,0%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	51 (100,0%)

No parece que haya asociación entre la presencia de D294H y la DEM, si bien todos los pacientes con la variante alélica D294H presentaban una DEM inferior o igual a 200 mJ/cm². Cuando comparamos estos sujetos con DEM superiores sí que encontramos una tendencia estadística que relaciona D294H con mayor sensibilidad a la RUV (Anexos; Tabla 4.102.).

No existe correlación entre la pigmentación constitucional y facultativa medida con los métodos colorimétricos y la presencia de D294H (Anexos; Tabla 4.103.). No obstante, sí que existe una tendencia estadística que relaciona un menor grado de eritema constitucional y la presencia de este polimorfismo (“p”= 0,07).

4.3.4. R151C

No se observaron diferencias entre poseer la variante R151C según el grado de pigmentación cutánea subjetiva de los individuos (Tabla 4.104.).

Tabla 4.104.

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
R151C	Presente	4 (9,5%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Ausente	38 (90,5%)	9 (100,0%)	47 (92,3%)
	Total	42 (100,0%)	9 (100,0%)	51 (100,0%)

Existe una relación estadísticamente significativa entre tener el pelo pelirrojo y poseer R151C (Tabla 4.106.). Sin embargo esta relación no se obtiene cuando comparamos el pelo rubio y el pelirrojo con respecto al resto de colores (Tabla 4.105.).

Tabla 4.105.

		Color pelo		Total
		Rubio o pelirrojo	Resto	
R151C	Presente	2 (16,7%)	2 (5,0%)	4 (7,8%)
	Ausente	10 (83,3%)	37 (95,0%)	47 (92,2%)
	Total	12 (100,0%)	39 (100,0%)	47 (100,0%)

Tabla 4.106.

		Color pelo		Total
		Pelirrojo	Resto	
R151C	Presente	2 (40,0%)	2 (4,3%)	4 (7,8%)
	Ausente	3 (60,0%)	44 (95,7%)	47 (92,2%)
	Total	5 (100,0%)	46 (100,0%)	51 (100,0%)

El poseer la variante R151C no se relaciona en nuestra población muestral con la presencia de un determinado color de ojos. No obstante, todos los pacientes con la presencia de dicho polimorfismo asocian un color de ojos castaño (Tabla 4.107.).

Tabla 4.107.

		Color de ojos					Total
		Azul-Gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
R151C	Presente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Ausente	9 (100%)	6 (100%)	9 (81,8%)	22 (91,7%)	1 (100%)	47 (92,2%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	1 (100%)	51 (100%)

Aunque debido a la poca frecuencia de R151C en nuestra población es difícil encontrar asociaciones estadísticamente significativas, sí que se observa una frecuencia mayor de esta variante en los fototipos bajos (Tabla 4.108.).

Tabla 4.108.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
R151C	Presente	1 (50,0%)	2 (7,4%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Ausente	1 (50,0%)	25 (92,6%)	17 (94,4%)	4 (100,0%)	48 (92,2%)
	Total	2 (100,0%)	27 (100,0%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	51 (100,0%)

No parece que exista relación entre presentar R151C y la DEM, la pigmentación constitucional y facultativa y el eritema constitucional y facultativo (Anexos; Tablas 4.109 y 4.110.).

4.3.5. R160W

Aunque todos los pacientes con el cambio R160W poseen piel blanca, no se establece una asociación (Tabla 4.111.).

Tabla 4.111.

		Color piel		Total
		Blanca	Marrón claro	
R160W	Presente	3 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (5,9%)
	Ausente	39 (92,9%)	9 (100,0%)	48 (94,1%)
	Total	42 (100,0%)	9 (100,0%)	51 (100,0%)

Existe una relación estadísticamente significativa entre presentar el cambio R160W y el color de pelo rubio o pelirrojo (Tabla 4.112.). Individualizando el pelo pelirrojo también se obtuvo el mismo efecto del gen (Tabla 4.113.).

Tabla 4.112.

		Color pelo		Total
		Rubio o pelirrojo	Resto	
R160W	Presente	3 (25,0%)	0 (0,0%)	3 (5,9%)
	Ausente	9 (75,0%)	39 (100,0%)	48 (94,1%)
	Total	12 (100,0%)	39 (100,0%)	51 (100,0%)

Tabla 4.113.

		Color pelo		Total
		Pelirrojo	Resto	
R160W	Presente	2 (40,0%)	1 (2,0%)	3 (5,9%)
	Ausente	3 (60,0%)	45 (98,0%)	48 (94,1%)
	Total	5 (100,0%)	46 (100,0%)	51 (100,0%)

El color de ojos, según nuestros resultados, no se puede afirmar que esté influenciado por la presencia del polimorfismo R160W (Tabla 4.114.).

Tabla 4.114.

		Color de ojos					Total
		Azul-Gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
R160W	Presente	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (9,1%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	3 (5,9%)
	Ausente	9 (100%)	5 (83,3%)	10 (90,9%)	23 (95,8%)	1 (100%)	48 (94,1%)
	Total	9 (100%)	6 (100%)	11 (100%)	24 (100%)	1 (100%)	51 (100%)

Todos los pacientes con R160W presentaron fototipo 2, congruente con el pelo pelirrojo y pelo rubio claro que poseen los mismos, que denota mayor sensibilidad a la RUV (Tabla 4.115.).

Tabla 4.115.

		FOTOTIPO GLOBAL				Total
		1	2	3	4	
R160W	Presente	0 (0,0%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,9%)
	Ausente	2 (100,0%)	24 (88,9%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	48 (94,1%)
	Total	2 (100,0%)	27 (100,0%)	18 (100,0%)	4 (100,0%)	51 (100,0%)

No influye la presencia de esta variante R160W con la DEM calculada en nuestra población muestral (Anexos, Tabla 4.116.).

Existe una correlación entre la presencia de la variante R160W y poseer una pigmentación menor tanto constitucional como facultativa (Tabla 4.117.). La asociación es superior en la pigmentación constitucional. Sin embargo, no se ha encontrado correlación con el grado de eritema basal y de las zonas expuestas.

5. Discusión

5.1. Caracterización fenotípica y de la sensibilidad cutánea a la RUV.

5.1.1. Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos de nuestros pacientes son fiel reflejo de la población que ha padecido melanoma en el Área Sanitaria 1 de la Comunidad Autónoma de Madrid. En el estudio realizado por Avilés y colaboradores (15) sobre los melanomas diagnosticados entre los años 1994-2003 en dicha área sanitaria, los casos ascendieron a 459. La mayoría de los pacientes se encontraban en la edad media de la vida en el momento del diagnóstico (el 95% tenían edades comprendidas entre los 40 y los 74 años) con una edad media y una mediana de 60 y 58 años, respectivamente. En nuestro estudio, la edad media y la mediana fueron de 53,8 y 56,3 años, respectivamente.

Con respecto al sexo, en el presente análisis existía una relación sexo femenino/sexo masculino de 1,52:1 y en el análisis de Avilés la cifra obtenida fue de 1,28:1.

5.1.2. Localización del melanoma

La localización del melanoma tiene relación con la exposición solar recibida en las diferentes regiones corporales como establece el meta-análisis realizado por Caini y colaboradores (1) y el estudio realizado por Nagore en una cohorte española (63). La mayoría de los melanomas de la una población similar a la nuestra, en la que los resultados son extrapolables (con sus correspondientes limitaciones), aparecen en zonas que reciben radiación solar de forma intermitente durante los meses de verano (dos terceras partes aproximadamente). La región de la cabeza y el cuello es la relacionada fundamentalmente con la exposición solar crónica y en nuestra población muestral sólo correspondía a un 6% de los pacientes. Estos melanomas aparecen característicamente en pacientes de mayor edad y que con mayor probabilidad han padecido lesiones que son consecuencia del daño actínico, como el cáncer cutáneo no

melanoma (33% en este subgrupo vs el 4% en la globalidad de la población muestral). Asimismo, estos pacientes referían exposiciones solares crónicas por motivos ocupacionales de más del 50% en una proporción alta (66% vs 12% en la población global).

La localización en el tronco, como ubicación paradigmática de exposición solar intermitente, representaba el 48% de nuestros pacientes, constituyendo la zona más frecuente. Los melanomas aparecidos en las extremidades inferiores, también relacionadas con exposiciones solares intermitentes, correspondían al 28% de nuestros casos. Las localizaciones acrales representaban las zonas no expuestas a la radiación solar y en nuestro estudio sólo se observaba en el 4% de los casos.

Los datos obtenidos guardan consonancia con los esperados en una población de melanoma de la Comunidad de Madrid (C.A.M.). En nuestros pacientes existe una menor frecuencia de la previsible de melanoma en la cabeza y el cuello. Cuando la frecuencia en esta localización es del 18% en nuestro área sanitaria, la referida por nosotros es del 6% (15). Esto es debido probablemente a la edad algo inferior de la población muestral, que condiciona menor proporción de lentigos malignos y lentigos malignos melanoma, que aparecen habitualmente en personas de edad avanzada, que presentan mayor dificultad en realizar el estudio de fenotipo y sensibilidad cutánea a la RUV. La frecuencia en el tronco (48%) y las extremidades (46%), por el contrario, representan cifras superiores que en la población global de melanoma del mismo área sanitaria.

5.1.3. Características histológicas del melanoma

El tipo histológico de melanoma en nuestros pacientes estudiados, en comparación con la población global de melanoma se puede simplificar en la siguiente tabla (Tabla 5.1.).

Tabla 5.1.

Subtipo histológico	Área 1 C.A.M.	Población muestral
Melanoma lentiginoso acral	6,2%	2,1%
Melanoma de extensión superficial	44,7%	85,1%
Melanoma nodular	18,8%	6,4%
Lentigo maligno melanoma	15,4%	6,4%

Es muy significativa la proporción aumentada de melanoma de extensión superficial en los sujetos analizados en el presente trabajo, aun cuando no hubo ningún criterio previo para seleccionar estos pacientes. El hecho constatado que asocia un peor pronóstico a los pacientes con melanoma nodular y lentiginoso acral, puede condicionar que no estén libres de la enfermedad en el momento del estudio y no se incluyeron, por tanto, en el mismo. Como se comentó previamente, la edad avanzada de los pacientes con lentigo maligno provoca que la accesibilidad sea más reducida para poder participar en el estudio.

Con respecto al espesor del melanoma podemos resumir los datos en la siguiente tabla (Tabla 5.2.).

Tabla 5.2.

Espesor del melanoma	ÁREA 1 C.A.M.	Población muestral
Menor de 1mm	52,5%	64,6%
Mayor o igual a 1 mm	47,5%	35,4%

Como era esperable, el grosor del melanoma es menor en nuestro análisis que en la población de melanoma del Área 1, debido a que en espesores mayores de 1 mm existe una mayor morbilidad que limita la capacidad de realizar el estudio.

Sólo uno de nuestros pacientes presentaba ulceración histológica (2,1%) y en el estudio global de nuestro área sanitaria el porcentaje asciende al 18,2%. La justificación de esta diferencia también va asociada a la morbilidad y menor supervivencia de este dato histológico.

5.1.4. Hábito tabáquico

Nagore (63) observó que el hábito tabáquico presente y pasado se relacionaba con los melanomas situados en zonas de exposición intermitente y exposición solar crónica y que los pacientes que han padecido un melanoma en una zona no fotoexpuesta en proporción presentan un menor tabaquismo. En nuestros pacientes los pacientes con melanomas acrales siguen esta tendencia de ausencia de hábito tabáquico (0%), aunque debido al pequeño porcentaje de melanomas en esta localización no pueden obtenerse conclusiones sólidas. A diferencia de lo concluido por Nagore en nuestros pacientes con melanoma en localizaciones expuestas de forma crónica no existe este hábito presente o pasado (0%).

En un reciente estudio de casos-controles realizado en EEUU, después de ajustar por sexo, edad, raza y fototipo, el hábito tabáquico no se asoció con un aumento de riesgo de padecer melanoma. De hecho, los datos obtenidos parece que indican que el tabaquismo y el melanoma presentan una relación inversa, como se ha indicado en publicaciones anteriores (283). En nuestra población fumaba el 28% de los pacientes, un porcentaje muy similar al de la población general en el año 2006 (dato publicado por el Ministerio de Sanidad en la Encuesta Nacional de Salud).

5.1.5. Antecedentes familiares de melanoma

En las diferentes series publicadas se estima que la proporción de melanomas que presentan un componente familiar oscila entre el 4 y el 12% (284-287). En nuestro estudio la proporción de este tipo de melanomas fue superior, alcanzando el 15%.

En un trabajo italiano reciente, conducido por Chiarugi, contradecía la creencia previa existente en los países anglosajones sobre que estos melanomas familiares aparecen en zonas fotoexpuestas. Chiarugi no encontró diferencias entre el melanoma familiar y el no familiar en cuanto a sexo, tipo histológico y región anatómica afectada. Debido a

estar más sensibilizados probablemente por la historia familiar de melanoma, el número de diagnósticos precoces del melanoma familiar, con espesores menores a 1 mm, es superior.

También se ha observado que el diagnóstico de melanoma familiar tiene lugar a edades más tempranas. Esto se cree que es por el diagnóstico precoz pero también por las particularidades biológicas de los tumores con elevada carga genética.

En nuestra población estudiada de pacientes con melanoma familiar estos se ubicaban en las extremidades inferiores en un 87% (una porcentaje más elevado del esperado) y el 75% presentaban menos de 1 mm de espesor (similar al resto de población estudiada). La edad media era extrapolable a los melanomas no familiares (55 años).

5.1.6. Color de piel, color de pelo, color de ojos, número de nevus y lentigos solares en la población muestral.

Los factores fenotípicos que se relacionan con más fuerza con un aumento de probabilidad de padecer melanoma son la presencia de nevus clínicamente atípicos, el poseer más de 50 nevus melanocíticos comunes, pelo claro, piel clara, ojos azules o verdes, fototipo bajo y presencia de pecas (23-37).

En un trabajo realizado en Madrid en el que colaboró nuestro grupo analizamos las características fenotípicas de la población de melanoma y de otra población control (92). Esta última correspondía a individuos con las mismas características demográficas que nuestra población muestral y nos ha permitido comparar adecuadamente las características fenotípicas.

Se puede observar la gran diferencia en el color de la piel percibida por el investigador entre la población no afecta de melanoma y los pacientes de melanoma, en los que existe una proporción muy superior de población del color más claro y no existe ninguno con pigmentación color marrón oscuro (tabla 5.3).

Tabla 5.3.

Color de piel	Melanoma	Controles
Blanca	81,1%	57,6%
Marrón claro	18,9%	35,1%
Marrón oscuro	0%	4,9%

Como en los trabajos reseñados anteriormente que relacionan el color de pelo claro con el melanoma, en nuestra población muestral se puede objetivar un porcentaje mucho más elevado de pacientes con color de pelo rubio y pelirrojo (tabla 5.4.).

Bliss (72) en su análisis de 10 estudios casos-control estableció el riesgo relativo de padecer melanoma según el color de pelo. El presentar pelo castaño claro, rubio o pelirrojo refleja un RR de 1´49, 1´84 y 2´38 respectivamente. Nuestro estudio es congruente con estos datos al haberse encontrado una frecuencia de individuos con pelo rubio (13%), castaño claro (36%) y pelirrojos (9%) mayor que en la población española general.

Tabla 5.4.

Color de pelo	Melanoma	Controles
Pelirrojo	9,4%	0,4%
Rubio	13,2%	6,9%
Castaño claro	35,8%	31,4%
Castaño oscuro	32,1%	44,1%
Negro	9,4%	16,7%

En los artículos de revisión sobre las características fenotípicas de los pacientes afectos de melanoma, el presentar un color de ojos azul o verde conllevaba un riesgo contrastado. En nuestra población no hemos podido llegar rotundamente a esta afirmación, aunque se puede ver un porcentaje moderadamente superior de ojos azules con respecto a la población control. Sin embargo, la proporción de ojos verdes fue similar en ambos grupos (Tabla 5.5.).

Tabla 5.5.

Color de ojos	Melanoma	Controles
Azul-gris	17,0%	10,6%
Verde	11,3%	13,5%
Castaño claro	49,1%	24,5%
Castaño oscuro	20,8%	48,6%
Negro	1,9%	1,6%

La diferencia existente entre los pacientes de melanoma y los controles en el recuento de nevus melanocíticos refuerza la idea de que el poseer un número elevado de los mismos es un factor de riesgo muy potente para padecer melanoma, como así corroboran los estudios señalados con anterioridad (Tabla 5.6.).

Tabla 5.6.

Número de nevus	Melanoma	Controles
0-25	36%	63,3%
26-50	24%	10,2%
51-100	28%	6,1%
> 100	12%	3,7%

Los lentigos solares reflejan la sensibilidad cutánea a la RUV y haber padecido quemaduras solares. Como es de esperar, los pacientes de melanoma presentan una proporción muy superior de los mismos, con lo que también se establece a los lentigos solares como signos clínicos que actúan como factores de riesgo de padecer melanoma (Tabla 5.7.).

Tabla 5.7.

Lentigos solares	Melanoma	Controles
Ausencia	14%	48,5%
Presencia	86%	51,5%

5.1.7. Historia personal de exposición solar.

Como se estudió en el meta-análisis de Gandini (41) sobre los hábitos de exposición solar de melanoma, la exposición solar crónica (actividades ocupacionales) no estaba relacionado con el advenimiento de melanoma (RR=0,95). Walter, de hecho, obtuvo

una relación de protección de melanoma cuando existía exposición solar crónica (52), así como otros autores (43-45,55). En nuestro estudio encontramos una frecuencia del 61,5 % de pacientes con exposiciones solares crónicas, aunque realizando el cuestionario a los pacientes sólo el 13% refirió que estas actividades ocupacionales las hubiera durante más de la mitad de su vida laboral.

Con respecto a la exposición solar intermitente, la amplia mayoría de los estudios recogen una asociación estadísticamente significativa, como demuestra el RR de 1,61 analizado por el grupo de Gandini (41). Este riesgo se eleva en los pacientes con fototipos bajos y color de piel clara. En nuestra población a estudio sólo el 12% afirmaron no haber tenido actividades recreativas que supusieran una exposición solar intermitente.

5.1.8. Quemaduras solares en la infancia

Uno de los factores de riesgo clásicos de padecer melanoma como son las exposiciones solares intensas con quemaduras posteriores. Green y colaboradores (50), en una población australiana, calculó un RR de padecer melanoma de 1,5 cuando existía el antecedente de 2-5 quemaduras solares y ascendía a un RR de 2,4 cuando el número de quemaduras era superior a 5. La gran mayoría de estudios relacionan específicamente las quemaduras solares en la infancia, si bien Pfahlberg (46), afirmó que no dependía de la época de la vida. El riesgo de melanoma se duplicaba según estos autores a más del doble con cinco o más quemaduras solares en cualquier segmento etario estudiado.

Weinstock (51) también observó un aumento de riesgo de melanoma tanto en sujetos con quemaduras solares previas a los 20 años como las posteriores a los 30 años, si bien la relación en los individuos de mayor edad era menos potente. En nuestro estudio encontramos una frecuencia de haber presentado quemaduras solares del 65%, un

porcentaje muy elevado, en concordancia con el diagnóstico de melanoma presente en todos ellos.

Una historia de quemaduras solares es un indicador muy relevante de presentar una historia de exposiciones solares intermitentes (44,50-55). Cuando realizamos un subanálisis de aquellos sujetos con exposiciones intermitentes solares habituales, encontramos que la frecuencia de quemaduras es todavía superior con un 75% de los mismos.

Analizando los datos de los pacientes controles de la población madrileña (92), podemos analizar las diferencias con nuestros pacientes de melanoma.

Tabla 5.8.

Quemaduras solares en la infancia	Melanoma	Controles
Ausencia	34,7%	80,3%
Presencia	65,3%	19,7%

5.1.9. DEM

Existen un número limitado de estudios que objetiven la relación entre la DEM como reflejo de la sensibilidad cutánea a la RUV y el melanoma.

Beitner (74) en su estudio de casos controles encontró una relación estadísticamente significativa entre cifras bajas de DEM en los pacientes de melanoma, independientemente de la edad y el sexo de los sujetos. Esta conclusión es corroborada por Brenner (76) y Chiarugi (75) en sendos trabajos. Este último, realizó un estudio casos-control en una población italiana y calculó la DEM tras irradiación de RUV-B de banda ancha, observando el doble de riesgo de melanoma en sujetos con DEM bajos que altos.

Lock-Andersen (77) en una investigación con pacientes de melanoma (n=21), carcinoma basocelular (n=19) y controles (n=29) no encontró diferencias entre el eritema inducido tras la exposición a RUV.

Para realizar el cálculo de la DEM utilizamos radiación UVB de banda estrecha. Al ser una población de melanoma con fototipos generalmente bajos y con su componente emocional lógico de rechazo a la RUV, expusimos la piel a radiaciones inicialmente bajas para no producir quemaduras en la medida de lo posible. Se escogió la zona de la espalda por ser la más adecuada y habitual y la que menos variabilidad interindividual posee en los diferentes estudios analizados. El rango de DEM obtenido fue de 50 mJ/cm²-350 mJ/cm². Si comparamos estas energías con otros estudios, comprobamos que nuestra población muestral presenta DEM generalmente bajas (180,288).

Preferimos utilizar el concepto clínico de DEM, que establece que es la dosis mínima requerida para producir un eritema cutáneo perceptible con bordes precisos. Teniendo a nuestra disposición el método colorimétrico podíamos haber calculado la zona irradiada en la que se alcanzara un incremento de eritema del 250% medido con sistema Doppler o colorimétrico, que se supone es un método más preciso (138). Analizando nuestros datos, observamos que hay una discordancia en un gran número de pacientes entre la DEM que sería calculada de forma clásica mediante inspección y la obtenida por método colorimétrico. Esta desviación no sólo hace referencia al eritema no percibido por el ojo humano y sí objetivado por el sistema mexameter, sino que existen zonas claramente eritematosas y precisas que no alcanzan un aumento de eritema con la colorimetría de al menos el 250%. Este último hecho es característico de aquellos pacientes con un eritema basal más alto, en los que es más complejo alcanzar niveles dos veces y medio superiores a no ser que se irradie con dosis muy altas.

Como hemos visto, nos ha resultado valioso realizar el cálculo del eritema suberitematígeno en la zona expuesta a dosis inmediatamente inferiores a la DEM (menos de 50 mJ/cm² de la dosis DEM), a la hora de recalcar la existencia casi constante de aumentos de eritema no percibidos por el ojo humano, así como poner de manifiesto que incrementos de eritema mayores con aumentos de dosis constantes se relacionan con un aumento de la sensibilidad a la RUV.

En el mismo sentido, Westerhof (177) propone realizar la medición de la curva dosis-respuesta para estudiar de forma correcta la sensibilidad a la RUV. Mientras que la DEM es una cifra concreta, esta curva establece los aumentos de eritema asociados a incrementos de energía conocidos, con lo que es un método más dinámico y completo. No obstante para realizar esta curva es preciso utilizar un método instrumental y consume más tiempo, con lo que presenta sus limitaciones logísticas.

Sayre, en Estados Unidos, pudo comprobar que existe estacionalidad en el cálculo de la DEM (182). Los individuos que durante el verano realizan actividades bajo la exposición solar presentan DEM menores que los que están a cubierto. En los meses fríos esta variación no existe.

5.1.10. Fototipo cutáneo

Uno de los propósitos de este estudio era valorar el grado de fiabilidad del método más utilizado en la práctica clínica para establecer la sensibilidad a la RUV que corresponde a la clasificación de Fitzpatrick.

Al ser un cuestionario extraído de la anamnesis cuenta de forma importante con la subjetividad del paciente, en el que intervienen factores como el nivel cultural, los hábitos de exposición solar, la memoria, etc.

Evidentemente también existe una subjetividad importante por parte del facultativo que obtenga los datos. De hecho en la literatura existe confusión con diferente

terminología y vale de ejemplo que en algunos tratados aparece “se quema fácil con la exposición solar” y en otros “casi siempre se quema con el sol”, para definir el fototipo II, cuando pueden no ser entendidos de forma inequívoca por parte de los pacientes. Se debería, al menos, unificar claramente los conceptos lingüísticos para cada idioma.

Otro tema que parece ilógico es que la clasificación otorga a cada paciente un número determinado, pero ese número se extrae de dos características no necesariamente equivalentes como son la facilidad para quemarse con la RUV y la facilidad de broncearse. No se tiene conocimiento de si lo que se debe realizar es una media entre estas dos determinaciones, pero parece que tiene fundamento. Evidentemente, el problema es en el caso (frecuente por en nuestra experiencia) de que el “fototipo quemaduras” y el “fototipo bronceado” presenten cifras distintas y la media no es un número entero, con lo que al no explicitarse la dirección del redondeo, éste se hace habitualmente respondiendo a la subjetividad del investigador.

En nuestro estudio, con ánimo de buscar mayor objetividad, exploramos el fototipo dos investigadores independientes y uno establecía tanto el “fototipo quemaduras” como el “fototipo bronceado”, para obtener posteriormente el fototipo global realizando la media intrainvestigador e interinvestigador. Obtuvimos una cierta variación entre la estimación del fototipo por parte de los dos investigadores. Como era presumibles en una población de melanoma la mayoría de los pacientes presentan un fototipo 2, con más de la mitad de los pacientes

5.1.11. Pigmentación y eritema constitucional y facultativo.

En nuestro estudio recalcamos la gran variabilidad que existe en las diferentes regiones corporales tanto en el eritema como en la melanina medida por el método objetivo colorimétrico. El gradiente de pigmentación cutánea en las diferentes localizaciones citadas en orden decreciente se estableció de la siguiente forma: frente,

región cervical, cara externa del brazo, cara interna del brazo, región supraescapular, región supraclavicular y el glúteo. Lock-Andersen en su estudio en una población danesa de melanoma (156), encontró datos similares a los nuestros. Sin embargo, el estudio realizado por Pershing en Estados Unidos, en diferentes localizaciones corporales escogidas, el orden fue el siguiente: dorso del antebrazo, frente, palma de la mano, cara posterior de la pierna, la espalda, los glúteos y la cara interna del brazo (155). La gran diferencia con nuestros resultados corresponde a la región de la cara interna del brazo que, mediante el método espectrofotométrico del grupo de Pershing establece cifras equivalentes a la región glútea, si bien en nuestro estudio la pigmentación es superior, equivalente a la región facultativa supraclavicular y supraescapular. Pensamos que, por tanto, es más fiable en cuanto al conocimiento de la pigmentación constitucional el área glútea que la cara interna del brazo (141). Otro dato importante de los estudios de pigmentación objetiva es que los valores de pigmentación constitucional y facultativa eran proporcionales.

Es importante conocer que la pigmentación facultativa presenta una estacionalidad importante y por ello el estudio presente está realizado en los meses de invierno exclusivamente. También existen fluctuaciones de la pigmentación facultativa dependiendo de la edad y, aunque no es uno de los propósitos de nuestro estudio, sí que se encuentran cifras ligeramente más elevadas de pigmentación facultativa en los pacientes de mayor edad. Sin embargo, la pigmentación constitucional permanece estable en el tiempo y es más fiable al ser independiente de la estacionalidad y de la edad.

Realizamos un subanálisis de la pigmentación constitucional en la región glútea y la pigmentación facultativa en la frente estratificándolas por sexos. La pigmentación en la región frontal de los hombres fue superior (138) que en las mujeres (120). La diferencia

encontrada en la región glútea fue menor, ascendiendo en los hombres a 80 y en las mujeres 77. Estos datos fueron congruentes con los analizados por Lock-Andersen en su población de melanoma, quien encontró un diferencial entre pigmentación facultativa y pigmentación constitucional (denominado índice de exposición solar) más elevado en el sexo masculino. En la población general existe una pigmentación facultativa superior en el sexo femenino en unos estudios (156-158), sin embargo, en otros como el de Wagner es inferior (216).

5.1.12. Cambios en la pigmentación y el eritema objetivo tras la exposición a radiación UVB de banda estrecha.

Stamatas estudió la relación entre la percepción visual del eritema y la pigmentación, y la cantidad de oxihemoglobina, desoxihemoglobina y melanina tras la exposición a la RUV (212). La oxihemoglobina es máxima a las 24 horas y denota de forma fehaciente el eritema percibido por el ojo humano. Posteriormente al primer día sus cifras descienden progresivamente. La desoxihemoglobina, que se mantiene 2 semanas elevada, contribuye al color de la pigmentación entre los días 7 y 14 postexposición y refleja en menor medida el eritema percibido. La melanina, que es un buen indicador de la pigmentación observada, es máxima a los 7 días y se mantiene elevada las 2 semanas posteriores.

En el año 2007, se realizó en Korea un estudio piloto con 10 pacientes para establecer la dinámica del eritema y la pigmentación tras la irradiación con dosis equivalentes a 2DEM con diferentes longitudes de onda, incluida RUV-B de banda estrecha (214). El máximo de eritema fue alcanzado entre las 24 y 48 horas y la cantidad más elevada de pigmentación entre los días 4 y 7. La recuperación al estado basal se produjo al mes aproximadamente. Aunque no era un objetivo del presente estudio, podemos corroborar que en un gran número de pacientes la pigmentación desaparece entre uno y dos meses

después de la irradiación, si bien existen pacientes en los que ha perdurado al menos 6 meses. Es posible que al estar irradiadas zonas en algunos pacientes con dosis de hasta 3DEM, esto pueda haber condicionado fases de aclaramiento más prolongadas.

El eritema estimado en las zonas preDEM, DEM y postDEM presentaron una elevación máxima a las 24 horas y se observó un descenso el séptimo día, aunque no habían vuelto a niveles basales. El diferencial de recuperación fue superior cuanto mayor dosis de RUV-B habían sido irradiadas.

El método colorimétrico no es una buena herramienta para medir la pigmentación o la cantidad de melanina a las 24 horas de la irradiación. En algunos pacientes observamos que la cifra de melanina descendía al día siguiente de la emisión de UVB en las zonas con eritema y en otros aumentaba levemente esta cantidad. Es por ello que no hemos realizado ningún subanálisis con esta determinación ya que no tiene valor.

Por el contrario, la melanina medida con el método colorimétrico a los 7 días, como en nuestro estudio, refleja el aumento de pigmentación en la zona irradiada. A mayor dosis de UVB mayores cifras de melanina se obtuvieron a los 7 días.

5.1.13. Asociación entre el fototipo cutáneo, la DEM tras la radiación UVB de banda estrecha y el color de piel.

Nuestros pacientes presentaban color de piel más clara que la población general y, aunque en el cuestionario inicial la idea era recoger tres tipos de color de piel como son piel blanca, marrón claro y marrón oscuro, los pacientes sólo poseían piel blanca y marrón claro. Cuando estudiamos la correlación del color de piel desde el punto de vista clínico con el fototipo se encontró una relación lineal estadísticamente significativa que relaciona la piel más clara con fototipos más bajos.

Una publicación alemana de Haake y colaboradores analizó la DEM tras la irradiación con UVA y UVB y llegaron a la conclusión de que en su población esta determinación era independiente del color de piel, ojos y pelo (186).

5.1.14. Asociación entre el fototipo cutáneo, la DEM tras la RUV-B de banda estrecha y el color de ojos.

En la población danesa estudiada por Lock-Andersen (173), con fototipos de I a IV, se observaron todos los colores de ojos. Sólo el 13 % de los sujetos con fototipo I presentaba ojos castaños, así como se evidenció un porcentaje mayor de ojos de este color en los pacientes con fototipo IV.

Andreassi (183) determinó en una población italiana con fototipos de I a IV las características fenotípicas (color de ojos, color de pelo y presencia de efélides) y la DEM. Se relacionaron los valores bajos de DEM con el pelo pelirrojo, los ojos azules y la presencia de múltiples efélides. No encontraron diferencias estadísticamente significativas con otros valores.

En el presente análisis no se encontraron diferencias según el color de los ojos en el fototipo cutáneo ni la DEM. Observando los individuos con ojos azules presentaron fototipos entre II y IV y DEM muy variables que oscilaron entre 50 mJ/cm² y 300 mJ/cm². Los pacientes con ojos verdes presentaban fototipos II y III y todos ellos cifras iguales o menores a 200 mJ/cm². Azizi tampoco obtuvo diferencias entre el color de ojos y la DEM (185).

5.1.15. Asociación entre EL fototipo cutáneo, la DEM tras la RUV-B de banda estrecha y el color de pelo.

En el estudio danés (173) se evidenció que había una mayor proporción de castaños con fototipos altos y con pigmentación constitucional mayor, así como de rubios con

fototipos bajos y pigmentación menor. No obstante, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Azizi, en Israel (185), obtuvo una asociación consistente entre el color de pelo pelirrojo y rubio con fototipo I y II y cifras más bajas de DEM.

En nuestra población muestral también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el color de pelo y el fototipo cutáneo. Los pacientes pelirrojos sólo presentan fototipos I y II y el 75% presentan DEM de 100 mJ/cm^2 o inferiores. Los pacientes con pelo rubio en su gran mayoría corresponden a fototipo II (86%), aunque en sus valores de DEM existe mayor variabilidad (50 mJ/cm^2 - 200 mJ/cm^2).

5.1.16. Relación entre el número de nevus y el fototipo.

El número de nevus melanocíticos se asocia con la edad, el sexo, la historia de quemaduras solares y la historia de exposiciones solares intermitentes (53). En el año 1999, Ballone y colaboradores realizaron un amplio estudio en una población mediterránea sobre el número de nevus melanocíticos comunes, nevus atípicos y las características fenotípicas y los fototipos de los pacientes (289). Los fototipos analizados oscilaban entre el I y el IV, como en nuestra población muestral, aunque existía una proporción más elevada de fototipo IV (44%). Concluyeron que los pacientes con fototipos bajos (I y II) poseían un mayor número de nevus atípicos y comunes.

Carli ,en Italia, afirmó que los pacientes con un número elevado de nevus comunes (más de 100) presentaban una proporción más elevada de nevus atípicos en todas las regiones anatómicas expuestas a la radiación ultravioleta, no así en la zona de los glúteos que tomaron como zona no expuesta (290). Esta relación fue observada independientemente del fototipo y fenotipo cutáneos.

Un estudio realizado en Japón por Kim (291), con una población de características fenotípicas diferentes a las nuestras con fototipos I-VI, también asociaba los fototipos bajos con un recuento superior de nevus melanocíticos comunes. No obstante no encontró diferencias estadísticamente significativas entre episodios de quemaduras solares y la cantidad de nevus registrada.

En nuestro grupo, aunque sí que observamos también la tendencia de un menor número de nevus en fototipos más altos, no pudo demostrarse de forma contundente. Lógicamente, la población examinada ya per se presenta un número más elevado que la población general como vimos anteriormente, condicionada por el diagnóstico de melanoma y por sus características fenotípicas de fototipos más claros.

5.1.17. Asociación entre la presencia de lentigos solares, el fototipo cutáneo y la historia personal de exposición solar.

Tanto los lentigos solares (lentigos actínicos) como las efélides (pecas) han sido definidos como marcadores de riesgo de padecer cáncer cutáneo, tanto melanoma como no melanoma (292-294). Ambos tipos de lesiones se caracterizan por ser máculas hiperpigmentadas localizadas en la piel expuesta al sol y se diferencian desde el punto de vista clínico, histológico y de microscopía electrónica.

Los lentigos solares presentan mayor prevalencia con el aumento de edad y son signos de daño solar (295,296). De hecho se les ha denominado también lentigos seniles, aunque esta denominación ya está en desuso. Se ha hallado una relación entre haber padecido al menos dos quemaduras solares posteriormente a los 20 años de vida y la presencia de lentigos solares (297). Asimismo, la relación entre queratosis actínicas, conocidas indicadoras de daño solar y los lentigos solares ha sido descrita (298). El desarrollo de lentigos tras la terapia con psoraleno y RUV-A (PUVA) sugiere un papel de la RUV-A en la etiología de los lentigos (299).

Las efélides, que aparecen durante la infancia y parcialmente desaparecen con la edad, se relacionan estrechamente con las características de pigmentación del individuo como la piel clara y el pelo rojo (300,301). Por lo tanto, la aparición de pecas está influenciada fundamentalmente por la carga genética (como vimos en la introducción, el gen MC1R es uno de los genes fundamentalmente implicados de forma clara). En nuestro estudio no realizamos un cuestionario a la población muestral sobre si presentaron efélides en su infancia y juventud por considerar que el sesgo de memoria haría poco fiable este dato.

Bastiaens en un estudio con población holandesa encontró una fuerte relación entre la presencia de lentigos solares y la edad (301). Tras ajustar por edad, sexo y fototipo cutáneo, obtuvo una relación estadísticamente significativa entre la exposición solar acumulada ($p=0,01$) e intermitente ($p=0,0002$) y poseer lentigos solares en la espalda. También se encontró relación entre la presencia de lentigos en la espalda y quemaduras solares en la infancia. Cuando analizaron los lentigos solares en la región facial observaron que es reflejo del daño solar como la elastosis solar y las queratosis actínicas.

En nuestros pacientes que no presentaban lentigos solares, la mayoría no refiere antecedentes de exposición solar crónica. Por el contrario, aproximadamente dos tercios de los pacientes con lentigos, ya sea en hombros o en otras localizaciones, han recibido exposición solar crónica. Por lo tanto, existe una relación entre la presencia de lentigos actínicos y la exposición solar ocupacional. A diferencia de Bastiaens, no encontramos relación estadísticamente significativa entre la exposición solar en actividades recreativas y poseer lentigos.

5.1.18. Relación entre el fototipo cutáneo y haber padecido quemaduras solares en la infancia.

En nuestro análisis podemos comprobar que el presentar mayor facilidad para quemarse con el sol y dificultad para el bronceado (fototipos bajos), lógicamente, se relaciona con haber presentado eventos de quemaduras en la infancia. Esta relación fue también constatada por Guinot en Francia en un estudio en el que relacionaba el fototipo según Cesarini (175) con varias características fenotípicas y las quemaduras solares (302).

El grupo de Rodvall, en Suecia, condujo un trabajo en el que estudiaron las quemaduras solares durante los siete primeros años de vida en niños de fototipos I-IV (303). La proporción de quemaduras solares fue superior a medida que el niño era mayor. Los niños con fototipos I y II presentaron una frecuencia de quemaduras solares mayor que los de fototipo III y IV. El 56% de los padres refería utilizar frecuentemente protectores solares, el 39% a veces y el 4% nunca. En cuanto a la complexión, se encontraron mayor número de episodios en los de pelo claro (y pelirrojos) y ojos no marrones.

5.1.19. Comparación del estudio de la sensibilidad cutánea a la RUV entre la clasificación de Fitzpatrick y la estimación de la DEM.

Youn en una población coreana de estudiantes con fototipo de II a V encontró una buena correlación entre el fototipo y la DEM tras radiación UV-B de banda ancha (304). Sayre (182) en Estados Unidos comprobó que cada fototipo presenta diferencias estadísticamente significativas con respecto al resto.

Un grupo italiano encontró que en los sujetos con fototipo I los valores de MED eran relativamente homogéneos, si bien en los fototipos II, III y IV existía una mayor variación (183). Sin embargo, en líneas generales existía una relación lineal entre ambas

variables. Li en Taiwan, asimismo, obtuvo una relación lineal entre el fototipo cutáneo (II-V) y la DEM tras RUV-B de banda ancha (187).

Dornelles en Brasil (184), realizó el estudio con pacientes de todos los fototipos (I-VI) y también pudo comprobar solapamientos entre los distintos fototipos. Encontró diferencias estadísticamente significativas analizando 2 grupos: de fototipo I-IV y fototipo V-VI. Evidentemente para nuestra población diana habitual esta distinción no es útil debido a que todos nuestros pacientes presentan fototipos I-IV.

En un estudio holandés con fototipos de I a IV, Rampen (168) no encontró una buena correlación entre la DEM y el fototipo, fundamentalmente por lo que expresaba el paciente con respecto a la facilidad de quemarse con el sol y, en menor medida, con su capacidad de broncear tras la RUV.

De los investigadores más críticos con el sistema de clasificación de Fitzpatrick ha sido el finlandés Snellman (174). Realizó un estudio con 22 pacientes con fototipos I-IV y calculó la DEM con RUV-B de banda ancha, encontrando una correlación pobre entre fototipo cutáneo y DEM. Sugería que se reclasificaran los fototipos en 2 grupos que correspondería uno de ellos a los fototipos I-II-III clásicos y otro que constituiría el fototipo IV. Asimismo aboga por clasificar la sensibilidad a la RUV con fototest siempre que fuera posible. Westerhof (177) encontró oscilaciones del 300% en la DEM en pacientes que presentan el mismo fototipo cutáneo.

En una población colombiana (178) con gran variedad de fototipos observaron que la mayor variedad de DEM correspondía a los fototipo II y III. Tejasvi también pudo comprobar la dispersión de las DEM según los fototipos en una población de India con fototipos de III a V (180). En otro estudio coreano realizado por Lee tampoco observaron relación entre el fototipo cutáneo y la DEM.

Nuestro grupo encontró una tendencia estadística directamente proporcional entre la DEM y el fototipo cutáneo global, si bien existe un importante solapamiento como indican también otros autores. Desglosando el fototipo global en “fototipo quemaduras” y “fototipo bronceado”, llegamos a conclusiones interesantes. Existe una potencia estadística mayor en la relación entre DEM y cómo cataloga el paciente su capacidad de broncear, encontrándose una relación estadísticamente significativa, por tanto, entre “fototipo bronceado” y DEM. La idea que el paciente posee sobre su facilidad de quemarse con la RUV es menos fiable y ,entre el “fototipo quemaduras” y la DEM sólo existe en nuestro estudio una tendencia estadística. Este resultado es paradójico desde nuestro punto de vista, ya que el concepto de sensibilidad a la RUV va ligado estrechamente a la facilidad de quemarse más que a la capacidad de broncearse y es lo primero lo que viene determinado por la DEM.

5.1.20. Comparación entre la medición del color de piel mediante métodos colorimétricos y la inspección clínica.

En un estudio realizado por Daniel y colaboradores publicado en el año 2009 encontraron una correlación aceptable entre el color de piel percibido y el medido por métodos espectrofotométricos (141). En nuestra población afectada por melanoma, percibimos sólo 2 tipos de pigmentación que son color blanco y marrón claro. A pesar de esta sutil diferencia de pigmentación, sí que existe una clara correlación entre el grado de eritema y melanina objetivado con el método colorimétrico y el percibido. Los pacientes de piel marrón clara presentaban cifras mayores de eritema y pigmentación, tanto constitucional como facultativo, si bien sólo este último con una relación estadísticamente significativa.

5.1.21. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativo y el color de pelo.

Lock-Andersen (173), en uno de los pocos trabajos existentes que estudian la relación entre la pigmentación constitucional y el color de pelo, observaron que las personas con mayor grado de pigmentación y fototipos III o IV presentaban una tendencia a tener el pelo marrón o negro. Las personas con pigmentación constitucional objetiva presentaban una mayor proporción de pelo rubio o pelirrojo. De todas formas, no pudieron demostrar los datos de forma estadísticamente significativa y, en la globalidad, concluyeron que el color de pelo no es un predictor del grado de pigmentación constitucional.

Los datos obtenidos por nuestro grupo, a grandes rasgos, son congruentes con el estudio danés. Observamos que los de menor cantidad de melanina estimada en zonas no expuestas son los pelirrojos y que los pacientes con mayor cantidad de pigmentación constitucional son los de pelo más oscuro.

Con respecto a la pigmentación facultativa, los castaños y morenos presentan mayor carga melánica y en orden descendiente irían seguidos por los rubios y por último por los pelirrojos.

5.1.22. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativo y el color de ojos.

Lock-Andersen estratificó la pigmentación constitucional en 4 intervalos numéricos homogéneos y estudió la relación con el color de ojos de los sujetos. En todos los segmentos existían pacientes con todos los colores de ojos y no encontró ninguna asociación concluyente. Sólo pudo observar una leve tendencia de los pacientes con color de ojos marrón de presentar valores de pigmentación constitucional algo más elevados (173).

En el análisis de nuestro grupo observamos que los sujetos con ojos verdes y castaño claro presentan claramente una pigmentación constitucional inferior al resto. Contrariamente a lo que se puede pensar, las cifras de pigmentación de los individuos de ojos azules son intermedias. Los datos obtenidos, así como los analizados en la literatura remarcaban el hecho de que el color de ojos no es predictor de la pigmentación constitucional en poblaciones con fototipos I-IV. Probablemente si la población muestral recogiera sujetos con todos los fototipos y de diversas razas sí que existirían diferencias.

Otro dato no recogido en la literatura, pero que el método colorimétrico con mexameter 18 nos permitió estudiar, fue el grado de eritema dependiendo del color de ojos. En este caso sí que pudimos aislar al grupo de ojos azules como aquel con un mayor grado de eritema de base y en las zonas expuestas.

5.1.23. Relación entre el fenotipo cutáneo y el número de nevus melanocíticos

Carli estudió en una población de adolescentes en Italia diversas variables fenotípicas, hábitos de exposición solar y aspectos culturales y su asociación con los nevus existentes (305). El recuento de nevus fue superior en los sujetos con pelo rubio y la cantidad inferior se observó en los pelirrojos. Aquellos con ojos azules y verdes presentaban más lesiones névicas. Con respecto a la exposición solar observaron mayor número de nevus en los sujetos que se queman con el sol fácilmente, que broncean con dificultad (fototipos bajos) y con un mayor número de quemaduras solares. No encontró una relación entre el número de nevus y la latitud, tras ajustar la población por color de piel y fototipo. Tampoco existía relación con el nivel socioeconómico.

Dennis y colaboradores en Estados Unidos estudian la relación entre los factores constitucionales y la exposición solar y la aparición de nevus en una población adulta (306). Las mujeres presentaban un mayor número de lesiones que los hombres. El

presentar un tipo de piel de mayor pigmentación era un factor protector para no desarrollar gran cantidad de nevus. No encontraron relación entre el color de ojos y el número de nevus. Sólo los individuos con color de pelo negro obtuvieron recuentos de nevus inferiores al resto con diferencias significativas. Establecen que las quemaduras solares en la infancia influyen de forma rotunda en la aparición de nevus en la edad adulta.

En nuestro análisis en pacientes adultos no observamos diferencias en cuanto a recuento de nevus y las características pigmentarias de los sujetos. Evidentemente, al ser el número de nevus elevado un factor de riesgo bien descrito e independiente para la aparición de melanoma y todos nuestros pacientes lo han padecido, es un elemento que influye claramente en el análisis.

5.1.24. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativos y la estimación de la sensibilidad a la RUV tras la irradiación con RUV-B de banda estrecha (DEM).

Sanclemente (178), en Colombia, encontró que la pigmentación constitucional se relacionaba de forma estrecha con la DEM en una población mixta de población autóctona latinoamericana y caucásica. Lock-Andersen (77) obtuvo las mismas conclusiones en su población danesa. En nuestro estudio podemos corroborar estos datos fundamentalmente en los pacientes con DEM extremos: los sujetos con DEM de 50 mJ/cm^2 presentan una menor pigmentación constitucional y en los que presentan cifras de 350 mJ/cm^2 se observa una pigmentación objetiva basal mayor. Sin embargo, no hemos observado en los pacientes con DEM intermedias una relación lineal concluyente entre pigmentación constitucional y la medición de la DEM.

En un trabajo brasileño (184) con todos los fototipos calcularon la pigmentación constitucional en los glúteos y la región infraaxilar mediante el espectrofotómetro y concluyeron que existía una relación directamente proporcional con la DEM.

Li, realizando un estudio en 64 pacientes en el que utilizó el método colorimétrico Mexameter 18, no obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre la pigmentación constitucional (glúteo) y facultativa (mejilla) y la DEM (187).

5.1.25. Relación entre el eritema y pigmentación constitucional y facultativos en estado basal y tras la irradiación de RUV-B y el fototipo cutáneo.

Choe (159) estudió, en una población coreana sin historia personal de cáncer cutáneo, la pigmentación constitucional y facultativa y su relación con el fototipo. La población era diferente a la nuestra, al presentar un mayor fototipo medio que oscilaba entre III y V. Aunque observó cierta variabilidad, encontró una relación lineal entre el fototipo y la pigmentación. Rampen obtuvo una buena correlación con el “fototipo bronceado” y la pigmentación cutánea pero, por el contrario, no con el “fototipo quemadura” (168).

Lock-Andersen , sin embargo, observó que la pigmentación constitucional medida en el glúteo no se relacionaba estrechamente con el fototipo (173). Los investigadores del grupo colombiano , utilizando la cara interna del brazo como referente de pigmentación, tampoco obtuvieron correlación lineal con el fototipo. Rubegni, en la misma dirección, en Italia (160), no encontró relación entre el fototipo cutáneo y la pigmentación constitucional y facultativa por separado.

En el estudio de Li en Taiwan (187) no observaron relación entre la pigmentación constitucional y facultativa para fototipos similares a los de nuestra población muestral (II-IV), si bien sí que encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fototipos II-IV en su conjunto con respecto al fototipo V.

En el estudio de Westerhof (177) no encuentran una buena relación entre la pigmentación constitucional y el fototipo. Es muy interesante que para el autor, a diferencia de lo que puede ser lógico, la pigmentación constitucional refleja más fehacientemente la sensibilidad a la RUV que el fototipo y que incluso la DEM. Su patrón oro para estudiar la fotosensibilidad son las curvas dosis-respuesta y la pigmentación constitucional guarda una relación más estrecha con ésta que el fototipo y la DEM.

Damian y colaboradores , asimismo, estudiaron la pigmentación constitucional (la denominó índice de melanina), la DEM y las curvas dosis respuesta tras RUV-B de banda estrecha en una población australiana de fototipos I-V (215). Obtuvo una relación estrecha entre la pigmentación constitucional y la DEM, aunque, como Westerhof aboga por las curvas dosis-respuesta como mejor indicador de la sensibilidad cutánea a la RUV. Encontró una relación negativa entre los incrementos de eritema y la DEM y el índice de melanina. Propone el índice de melanina como marcador indirecto de sensibilidad cutánea a la RUV.

En nuestra población, con fototipos entre I y IV, se evidenció una tendencia estadística que relaciona de forma lineal el fototipo cutáneo global y la pigmentación constitucional. Al encontrar cierta dispersión de los datos, cuando analizamos pacientes con fototipos no limítrofes (II y IV) se encontró una relación estadísticamente significativa. Paralelamente, la pigmentación facultativa también oscila dependiendo del fototipo cutáneo de la paciente, con una relación directamente proporcional estadísticamente significativa. La medición objetiva de la pigmentación constitucional y facultativa, por tanto, nos parece que son herramientas adicionales que nos pueden predecir la sensibilidad cutánea a la RUV, con las correspondientes limitaciones.

Aunque la DEM es el valor más objetivo más contrastado para medir la sensibilidad a la RUV, otro indicador que nos demuestra la misma es el diferencial de eritema en la zona DEM a las 24 horas. En los fototipos bajos (I y II) se observa que la diferencia entre el eritema medido a las 24 horas en la zona DEM y en el momento basal es mayor, además de haber sido necesarias energías de UVB inferiores para producir eritema. Con energías más altas a la DEM también se muestra mayor eritema en los fototipos bajos que en los altos.

Un dato que queríamos evidenciar es el aumento de eritema subclínico que se produce en las zonas irradiadas con energías inferiores a la DEM. El método colorimétrico permite constatar este aumento de eritema y que el diferencial de eritema es más alto también en los fototipos bajos, como ocurre con dosis equivalentes a la DEM y superiores. No obstante, esta relación no presenta relación estadísticamente significativa en nuestro estudio.

En el misma dirección que los datos previos, se comprobó que las mismos aumentos de energía de UVB produce diferenciales de eritema superiores en los pacientes con fototipos bajos, con una relación estadísticamente significativa. Este resultado presenta mayor importancia, debido a que no depende de la DEM y que los aumentos de energía son homogéneos en todos los pacientes.

La mayor sensibilidad a la RUV se evidencia también a los 7 días de la exposición, al encontrar un eritema mayor en la zona DEM en los pacientes con fototipos bajos. No obstante, un dato importante es que el descenso de eritema en los distintos fototipos era similar, con lo que la recuperación de la agresión física es independiente del fototipo.

Con respecto a la capacidad de pigmentar, los resultados son menos reveladores que con la sensibilidad a la RUV. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas que nos permitan distinguir los fototipos según la pigmentación tras la

exposición a UVB de diferentes energías. No obstante los pacientes de fototipo IV presentan aumentos de melanina superiores que el resto de fototipos, que refleja su mayor capacidad de pigmentar. Entre los fototipos II y III no se reflejaron diferencias en la capacidad de pigmentar.

Lee tampoco encontró relación entre la pigmentación tras la RUV (en su estudio tras la exposición a UVA y medido con espectrofotómetro) y el fototipo cutáneo en una población coreana (179).

Ravnbak estudio la dosis de pigmentación mínima una semana después de la irradiación de UVA, UVB de banda ancha y UVB de banda estrecha en una población de fototipos II-V (213). Mostraron una relación lineal entre la dosis mínima capaz de pigmentar, el fototipo y la pigmentación basal medida con espectrofotómetro, tanto para la irradiación con UVA como UVB. Sin embargo, observaron que la pigmentación constitucional y basal guarda una asociación más estrecha con la dosis mínima de pigmentación que el fototipo cutáneo, donde existe un mayor solapamiento.

5.2. Caracterización genotípica del gen MC1R y su relación con las características fenotípicas y la sensibilidad cutánea a la RUV de los pacientes con melanoma.

5.2.1. Frecuencia de las variantes alélicas de MC1R.

5.2.1.1. Estudios sobre población general.

En Francia, Latreille (243) obtuvo un 35 % de la población con ausencia de variantes alélicas de MC1R, el 38% presentaban sólo variantes menores y el 27% al menos poseían una variante mayor.

F. de Misa, en la población canaria, no realizó la distinción entre las mayores y menores. El 43,1% de la población tenía al menos un polimorfismo, el 34,5% sólo uno y el 8,6% dos (244).

Las frecuencias de las principales variantes alélicas de MC1R en la población general, en los diferentes estudios realizados son las siguientes (Tabla 5.9.).

Tabla 5.9.

	V60L	D84E	R151C	R160W	R163Q	T314T	D294H
R.U./Irlanda (227)	15%	1,5%	9,9%	8,7%	4,8%	-	3,6%
Italia (259,307)	18,1%	0,1%	3,9%	2,7%	2,1%	7,1%	1,8%
Holanda (248)	8,3%	0,9%	4,8%	10,5%	4,9%	8,6%	1%
Francia (258)	13%	2%	4%	5%	5%	9,9% (89)	3%
Grecia (260)	20%	0%	3,3%	2,2%	1,3%	-	0%
Alemania (265)	21%	0,1%	12%	12%	11%	24%	2%
España-Madrid (245)	23,4%	0,5%	4,8%	1,1%	2,7%	10,1%	3,2%
España-Canarias (244)	9,1%	1,7%	3,0%	0,8%	3,0%	8,2%	3,2%
España-Valencia (265)	28%	0,04%	6%	3%	4%	15%	4%
Australia (225)	12,2%	1,2%	11%	7,0%	4,7%	-	2,7%
E.E.U.U. (228,308)	14,3%	0,8%	5,9%	6,8%	3,5%	11%	1,5%

5.2.1.2. Estudios casos-control sobre melanoma.

Matichard (Francia) en los pacientes de melanoma identificó un 67,6% que presentaban al menos un polimorfismo de MC1R a diferencia de la población control con sólo un 31,4% (258).

Fargnoli (307), en Italia, calculó una frecuencia global de tener al menos una variante del 78% de pacientes de melanoma y el 72% de los controles. El 52% de los pacientes de melanoma presentaba un polimorfismo del gen, el 25% dos y el 1% tres. De los pacientes no afectados de melanoma, el 53% poseía una variante y el 19% dos. En el estudio de Landi (259), también en Italia, encontró una proporción de pacientes de melanoma con dos polimorfismos del 26% y de los sujetos controles de sólo un 8%.

En Holanda (248), Kennedy y colaboradores realizaron el estudio de MC1R a pacientes con cáncer cutáneo no melanoma, melanoma y controles. El porcentaje de sujetos sin polimorfismos fue de 46,2%, 39% y 58,2% respectivamente.

En Grecia (260) en la población control poseían al menos una variante el 37,5%, a diferencia del 59,4% de los pacientes de melanoma.

En Estados Unidos, el trabajo del grupo de Kanetsky (308) refleja que el 77,7 % de la población de melanoma presenta algún polimorfismo de MC1R, que descendería al 70,5% en el caso de los sujetos controles. De los pacientes de melanoma presentan una variante R el 36,8% y dos el 5,9%, mientras que en los controles la frecuencia es del 23,7 y 2,8% respectivamente.

El estudio hispano-alemán de Scherer y colaboradores (265) objetiva que el 70% la población de melanoma presenta variantes de MC1R y que en los sujetos controles el 62%. El número de polimorfismos es mayor en la población control alemana.

En el estudio de la Comunidad de Madrid el 74,3% de los pacientes de melanoma presentaban al menos una variante de MC1R a diferencia de la población control con un 53,2% (245).

En nuestra población muestral de casos de melanoma, el número de pacientes que presentaba al menos una variante R era del 30% y el 70% no presentaba ningún polimorfismo mayor. El 22% poseía una sola variante R y el 8% restante dos. Con respecto a las variantes r, el 56% de los pacientes no tenían ninguna, el 38% una y el 6% dos. Realizando el cómputo de variantes globales, el 70% de nuestros pacientes de melanoma presentaban al menos una variante alélica de MC1R. Es congruente con los datos obtenidos en los otros estudios españoles de melanoma en el que la probabilidad oscila entre el 70 y el 73% (245,265). En los estudios europeos reseñados con anterioridad la cifra oscila entre el 59% y el 78%.

5.2.2. Relación entre los polimorfismos de MC1R y la pigmentación cutánea.

Fargnoli no encontró diferencias estadísticamente significativas en el color de la piel y el gen MC1R en su estudio de 2004 (220). Por el contrario, Landi en 2005 (259) en la población italiana, asoció las variantes R (al menos una) con presentar piel clara ($p=0.005$), no así con los polimorfismos r. Cuando realizaron la medición objetiva de la pigmentación cutánea no obtuvieron asociación ni con los variantes R ni con las r, lo que le resta consistencia a la que obtuvieron con la historia clínica.

Duffy concluyó, tras realizar la medición de la pigmentación de una población australiana (225), que el portar dos variantes R conllevaba un aumento de reflectancia del 3,4% en las zonas no expuestas y del 5% en las zonas expuestas. Cuando existía una variante R el porcentaje se reducía al 1,5% y al 1,2% respectivamente. Cuando se trataba de poseer una variante menor se relacionaba levemente con un aumento de reflectancia: 0,9% y 0,6%.

Flanagan encontró relación entre el color de piel y ser portador de al menos una variante alélica APP (227).

En Francia, Latreille y colaboradores estudiaron la correlación entre MC1R y el color de la piel (medido con espectrofotómetro sólo en la cara interna del brazo) y la fotosensibilidad (determinado mediante encuesta) en mujeres voluntarias sanas de raza caucásica (243). Las mujeres que presentaban al menos una variante mayor reunían una mayor probabilidad de tener la piel más clara ($x(2,31)$) y efélides $x(2,48)$. Las portadoras de la variante D84E están asociadas a la pigmentación más clara de forma significativa. Observaron que los diferentes polimorfismos no presentan el mismo impacto entre la sensibilidad a las quemaduras solares y la capacidad de pigmentar.

Stratigos en Grecia (260) no evidenció una relación significativa entre los polimorfismos del gen y el color de piel. El estudio en la población canaria tampoco

mostró diferencias estadísticamente significativas entre el poseer algún polimorfismo de MC1R (en número global) y el color de piel (244).

En el estudio de la Comunidad de Madrid (245) los individuos con color de piel clara presentaban un mayor número de polimorfismos que los de piel más oscura.

Tras el análisis de todos los estudios previos, observamos la discordancia entre los hallazgos de los distintos grupos. En nuestro caso, el 31% de los pacientes con la piel más clara y el 25% de los de piel más oscura tenían alguna variante mayor, sin ser significativa esta diferencia. En el mismo sentido podríamos analizar lo ocurrido para las variantes menores que están presentes en el 45% de los pacientes con la piel más clara y en el 37% de los de piel algo más pigmentada.

Sólo en los estudios de Duffy, Landi y Flanagan se realiza una medición objetiva de la pigmentación, aunque es efectuada en localizaciones no habituales para su cálculo. Analizando la pigmentación y el eritema en nuestra población se observa que existen cifras crecientes de eritema facultativo y más bajos de pigmentación tanto constitucional como facultativa en los pacientes con la presencia de dos variantes R, no existiendo grandes diferencias con la presencia de un solo polimorfismo. Se encontró una relación entre poseer un número mayor de variantes globales de MC1R y una menor pigmentación constitucional.

5.2.3. Asociación de MC1R y el color de ojos.

Matichard (Francia) (258) encontró relación entre el color de ojos claro y poseer al menos un polimorfismo de MC1R ($p= 0,027$). Sin embargo en el Reino Unido, Australia, en Italia, Grecia y Estados Unidos no han encontrado diferencias entre el color de ojos y los alelos de MC1R (220, 225, 227, 259, 260, 308).

En la población canaria y madrileña (244,245) tampoco se obtuvo asociación entre los polimorfismos de MC1R y el color de ojos en el estudio.

En resumen, de todos los estudios que analizaron el color de ojos sólo el realizado en Francia por Matichard asoció MC1R con el color de ojos. En el artículo de este autor, la reseña sobre la exploración del color de ojos no es explícita ni se puede consultar la gradación de los distintos colores de ojos ni los estadísticos que permiten afirmar la relación estadística. Sólo se señala el color de ojos “claro” relacionado con una o más variantes.

En la línea de los demás investigadores, nuestro estudio señala que el color de ojos no presenta una relación estadísticamente significativa con el número de polimorfismos de MC1R.

5.2.4. MC1R y el color de pelo

Naysmith y colaboradores en Edimburgo (219) realizaron el genotipaje de MC1R y lo compararon con el color de pelo y la cantidad de melanina del pelo medida por el método espectrofotométrico. El color de pelo claro y la cantidad de melanina baja se relaciona con la ausencia del gen en estado intacto. La cantidad de melanina del pelo varía a lo largo de la vida y progresivamente va descendiendo con la edad, con lo que este estudio tiene validez al haber recogido datos exclusivamente de sujetos jóvenes.

El grupo de Flanagan realizó en el Reino Unido (227) el estudio de MC1R en familias con un gran número de pelirrojos (74 pelirrojos y 100 no pelirrojos). Observaron que los alelos relativamente comunes R151C, R160W y D294H, cuando son homocigóticos, caso siempre dan lugar a pelo pelirrojo. Cuando uno de estos tres alelos se une con los alelos menos comunes D84E, R142H o I155 (heterocigosidad), también da lugar a pelo pelirrojo con gran proporción. Con otros alelos no pudieron realizar conclusiones estadísticamente significativas. Con respecto a V92M y R163Q refieren que actúan como alelos silentes para el color de pelo. V60L se comportaría como un alelo recesivo para el color de pelo pelirrojo. Los autores también observaron que los pacientes

homocigóticos tienen el color de pelo rojo más puro que los heterocigotos que tendrían un tinte color caoba o fresa.

En una población australiana, Duffy y colaboradores estimaron que los individuos pelirrojos presentan un 93% de poseer al menos una de las 3 variantes R160W, R151C y D294H (225,226). Calcularon la OR de cada una de ellas para el pelo pelirrojo y era 50,118 y 94 respectivamente. Para las variantes V60L y V92M la asociación encontrada era menor, con OR de 6 y 5 respectivamente.

Este grupo australiano también exploró la relación entre variantes alélicas y presentar el pelo rubio/claro. La asociación era muy inferior a la encontrada con el pelo pelirrojo. Las que más influencia tenían eran D84E y I155T con una odds ratio estimada de 3,1 y 2,9 respectivamente. La probabilidad de presentar al menos un polimorfismo de MC1R en este color de pelo se estimó en un 21%.

El grupo francés de Latreille (243) relacionaron el tener al menos una variante R con el pelo claro (x5,83).

Fargnoli (Italia) (220) no obtuvo relación entre el genotipaje de MC1R y el color de pelo, no así como Landi (259), que encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tener al menos una variante R y poseer pelo claro ($p=0,03$). Por el contrario, en este último estudio no se relacionaban las variantes r con el color de pelo.

F. de Misa en el genotipaje de MC1R de la población canaria no observó diferencias entre los diferentes colores de pelo. Sólo agrupó los colores de pelo en “rubio o pelirrojo” y “otro”, por lo que el estudio en este sentido estaba limitado (244). Encontraron una relación estadísticamente significativa entre poseer R163Q y el pelo claro (paradójicamente no es una variante R).

Kennedy (Holanda), estimó la OR de los distintos polimorfismos para poseer color de pelo pelirrojo (248). Las variantes R tuvieron una fuerte asociación con el pelo

pelirrojo: R142H (OR=49,2), R151C (OR=20,7), R160W (OR=12,5), D294H (OR=12,4), D84E (OR=5,1). Por el contrario, las variantes r mostraron una asociación débil: R163Q (OR=1,7), V60L (OR=2,3), V92M (OR=0,88).

En Francia (258) encontraron asociación entre poseer al menos una variante de MC1R con no sólo el color de pelo pelirrojo, sino también con el color rubio y castaño claro.

Stratigos, en su población de origen griego, de las pocas características fenotípicas de la población que pudo asociar a las variantes de MC1R de tipo R fue el color de pelo pelirrojo (260).

Fernández y colaboradores obtuvieron una alta significación estadística que asociaba el color de pelo pelirrojo y rubio con poseer más variantes de MC1R (245).

Sintetizando los trabajos previos, excepto Fargnoli, los demás investigadores han llegado a la conclusión de que los polimorfismos de MC1R tienen una relación estrecha con el color de pelo. Que el color de pelo pelirrojo presenta esta asociación casi va implícito en la definición de lo que hemos denominado como variantes “Asociadas a Fenotipo Pelirrojo” y se puede demostrar en los diferentes estudios. Con respecto al color de pelo claro (para algunos autores rubio y para otros rubio y castaño claro), existe mayor disparidad, pero sí que determinados autores han podido demostrar la asociación. No obstante, ésta siempre es menos potente que con el color de pelo pelirrojo.

En nuestro estudio obtenemos una relación estadísticamente significativa entre poseer el pelo pelirrojo y tener presencia de polimorfismos mayores. Los pacientes de pelo rubio, aunque no se puede demostrar que su número de variantes R sea superior que los pacientes de pelo más oscuro, el elevado número de variantes menores detectados nos permite establecer una asociación con el número de variantes globales de MC1R. Por tanto, tanto el pelo pelirrojo como el pelo rubio se asocian a un mayor número de polimorfismos que el pelo castaño y negro.

5.2.5. Relación entre MC1R y el número de nevus melanocíticos.

Duffy, en su población australiana, observó que poseer dos variantes R se relacionaba con una baja cantidad de nevus, en relación al fenotipo pelirrojo (225). Pero cuando exploró los pacientes con sólo una variante mayor no encontró diferencias con respecto a los que no poseían ninguna variante R.

Landi, en el norte de Italia, consiguió relacionar las variantes R de MC1R (al menos una) con presentar nevus displásicos y un menor recuento de nevus comunes de forma estadísticamente significativa (259). Por el contrario, las variantes r no guardarían esta asociación.

Por el contrario, en Francia, el grupo de Matichard no encontró diferencias entre el recuento de nevus y el gen MC1R (258), en la misma línea que el estudio de la Comunidad de Madrid (245).

En nuestro estudio, como los realizados en Francia y España, no pudimos asociar el número de variantes mayores, menores, ni globales con el recuento de nevus melanocíticos explorados.

5.2.6. Presencia de lentigos y MC1R

Pocos trabajos centrados en el gen MC1R analizan los lentigos presentes en su población a estudio. En Francia (258), relacionaron los polimorfismos del gen con la presencia de lentigos ($p=0,0019$), sin especificar la localización. Es muy llamativa la potente asociación y aunque en principio debemos tomar como verdadera esta información, nos suscitan dudas de si realmente se refieren a lentigos solares o a efélides (muy asociadas a polimorfismos del gen), ya que la nomenclatura en ocasiones es confusa como se comentó previamente.

El otro estudio que refleja los lentigos solares es el realizado por Fernández y colaboradores donde no pudieron corroborar esta relación mostrada por Matichard

(245). Lo mismo concluimos en nuestro estudio, donde las subpoblaciones dependiendo de la presencia o ausencia de lentigos se comportan de forma homogénea con respecto a los polimorfismos de MC1R.

5.2.7. Relación entre las variantes alélicas de MC1R y la sensibilidad cutánea a la RUV.

Healy y colaboradores, en Irlanda y Reino Unido (223) realizaron el genotipaje de MC1R y compararon los alelos con la capacidad de broncear tras varias exposiciones al sol (mediante interrogatorio). Los pacientes con gran pigmentación tras la RUV no presentaban variantes alélicas del gen y a medida que la capacidad de bronceado era menor existían más polimorfismos.

Flanagan (255) realizó un estudio funcional en 40 sujetos, 20 de ellos pelirrojos y los restantes 20 de pelo no pelirrojo. No observó diferencias en la DEM entre los sujetos que poseían variante alélicas de MC1R pero sí mayor eritema a dosis crecientes de RUV-B.

El estudio francés de Latreille (243) concluyó que los pacientes con al menos una variante mayor presentaban menor capacidad de bronceado (x3,64) y mayor facilidad para quemarse con el sol (x3,12) que los individuos homocigóticos en la forma intacta. Las variantes menores con disminución de función del gen V60L y V92M también se relacionaron con una mayor facilidad de presentar quemaduras solares. En el trabajo de Matichard la sensibilidad a la RUV se especificó mediante los fototipos de Fitzpatrick, no pudiendo diferenciar los distintos fototipos por el número de polimorfismos de MC1R (258).

Kennedy comparó las variantes de MC1R en los pacientes con fototipos bajos (I y II) versus los fototipos altos (III y IV). En todas las variantes, tanto R como r obtuvo

valores de OR superiores a 1 (248). La distribución fue la siguiente: R142H (OR=3,6), R151C (OR=3,6), R160W (OR=2,9), D294H (OR=2,8), D84E (OR=3,6), R163Q (OR=1,7), V60L (OR=1,5), V92M (OR=1,7).

En el estudio de Grecia del año 2006 (260) no pudieron objetivar la asociación de poseer polimorfismos de MC1R con los distintos fototipos.

En nuestro trabajo existe una relación estadísticamente significativa inversamente proporcional entre las variantes R y los fototipos explorados. El 100% de los pacientes con fototipo I tiene alguna variante R, el 37% de los sujetos con fototipo II, el 18% de fototipo III y el 0% de fototipo IV. No encontramos asociación entre los fototipos y las variantes r pero, debido fundamentalmente a la contribución de las variantes mayores, sí que existe una relación entre las variantes globales y los diferentes fototipos (el 100% de los pacientes con fototipo I al menos presenta una variante alélica de MC1R, el 85% con fototipo II, y el 50% de los que presentan fototipo III o IV).

Analizando pormenorizadamente lo que el paciente refiere sobre su facilidad de quemarse con el sol (“fototipo quemaduras”), obtuvimos una distribución parecida a la de los fototipos globales (asociación de variantes R y facilidad de quemarse y ausencia de la misma con las variantes r).

Existe, asimismo, una asociación entre la capacidad de bronceado expresada por el paciente (fototipo bronceado) y las variantes mayores de MC1R. Poseer alguna variante R se relaciona con dificultad para broncearse tras la exposición solar.

No existe ningún estudio en la literatura que estime la DEM y su relación con MC1R. Nuestro grupo observó una mayor proporción de pacientes con DEM menor o igual a 150 mJ/cm^2 que presentan al menos una variante mayor (35%) que los que tienen DEM mayores a esta energía (25%). Los pacientes en los que se observó una energía mínima de DEM tienen todos variantes R.

En el estudio dinámico tras la RUV-B de banda estrecha como indicador de sensibilidad cutánea a la RUV encontramos que el grado de eritema alcanzado en la zona que corresponde a la DEM y la región postDEM es mayor si existen variantes alélicas de MC1R. Sin embargo no encontramos diferencias para la pigmentación adquirida a los 7 días de la radiación y los polimorfismos del gen.

Fernández (245) evidenció la presencia de variantes de MC1R como una gran indicadora de padecer quemaduras solares. Nosotros, asimismo, encontramos una tendencia estadística entre un mayor número de variantes alélicas de MC1R y haber presentado quemaduras solares en la infancia.

5.3. Correlación entre las variantes alélicas V60L, T314T, D294H, R151C y R160W con el fenotipo y la sensibilidad cutánea a la RUV.

En primer lugar creemos adecuado realizar un esquema inicial con las frecuencias de las variantes alélicas de MC1R más representativas.

**Tabla 5.10. Frecuencia de la variantes alélicas
de MC1R en poblaciones de melanoma.**

	V60L	D84E	R151C	R160W	R163Q	T314T	D294H
Italia (307)	16,5%	1,5%	7,0%	4,5%	2,0%	-	3%
Holanda (248)	10,2%	3,3%	8,1%	14,2%	6,1%	-	1%
Francia (258)	36%	3%	18%	17%	10%	-	8%
Grecia (260)	36,6%	0%	8,9%	4,1%	1,6%	-	0%
Alemania (265)	20%	2%	20%	20%	11%	16%	4%
España-Madrid (245)	34,5%	0,9%	6,9%	6,0%	6,0%	22,4%	10,3%
España-Valencia (265)	33%	0,06%	9%	6%	4%	19%	9%
Italia (259)	30,3%	0,6%	23,6%	5,5%	6,1%	-	6,7%
E.E.U.U. (308)	14,5%	0,9%	10%	9,7%	3,9%	11,2%	3,7%
España-Madrid*	30%	0%	8%	6%	10%	12%	18%

*Estudio actual.

Las frecuencias individualizadas de las variantes de MC1R en nuestros estudio de pacientes de melanoma es similar a otras series publicadas en la literatura. El único polimorfismo encontrado en nuestra población con mayor proporción es D294H, que

corresponde a una variante R, establecida como factor de riesgo de melanoma independiente en estudios previos.

5.3.1. V60L

En los estudios de melanoma en España la proporción encontrada de V60L oscila entre el 33% (265) y 34,5% (245), muy cercana a nuestra población muestral (30%). En el resto de Europa esta variante se sitúa entre el 10,2% en la población holandesa (248) y el 36,6% en Grecia (260). Parece que existe un gradiente descendente sur-norte en la frecuencia de esta variante menor en las poblaciones de melanoma.

En la literatura científica no se ha establecido una relación entre V60L y el color de pelo claro (incluido el pelirrojo por separado), el color de piel clara y ojos azules o verdes (246). Duffy estimó la OR para pelo rubio/ claro en 1,4 (225). Kennedy estimó la OR de presentar fototipos I-II vs III-IV de 1,5 y de presentar pelo pelirrojo de 2,3 (248).

En nuestro estudio, en esta misma línea no se objetivó ninguna asociación entre la pigmentación observada por la inspección y la instrumental y esta variante menor. Tampoco se encontró ninguna tendencia con el color de pelo y el color de ojos.

La sensibilidad a la RUV no parece estar influenciada por la presencia de este variante r. No obstante, existe una cierta tendencia en nuestra población de tener ausente este polimorfismo en la población de DEM menores, con mayor sensibilidad a la RUV.

5.3.2. T314T

El cambio T314T es de los menos analizados en la literatura posiblemente por su naturaleza sinónima. En el estudio de Fernández se asoció a un aumento de riesgo de melanoma, aunque probablemente se debe a que suele ir asociada a las variantes V92M o I155T en los pacientes de melanoma (245). De los estudios de MC1R sólo el estadounidense (308), el hispano-alemán de Scherer (265) y el ya citado recogen el dato sobre la frecuencia de esta variante, que se sitúa entre el 11% y el 22%. Nuestra

frecuencia del 12% es inferior a la encontrada en las otras dos poblaciones españolas analizadas previamente.

No hay estudios hasta la fecha que hayan analizado la asociación de T314T con el fenotipo cutáneo y la sensibilidad a la RUV. De nuestro análisis debemos recalcar la asociación de los pacientes que presentan esta variante de tener los ojos castaños (tendencia estadística), de existir una tendencia a presentar una pigmentación constitucional objetiva más elevada y de no influir de forma significativa en la sensibilidad cutánea a la RUV (DEM y fototipo).

5.3.3. *D294H*

Como comentamos previamente, nuestra población muestral es la que posee la variante mayor *D294H* en mayor proporción (18%). Las frecuencias observadas en otros estudios oscilan entre el 0% en Grecia y el 10% en la población más parecida a la nuestra de Madrid (245,260).

En el estudio de Raimondi (246) la OR estimada de poseer piel clara para los que presentaban al menos un cambio *D294H* era de 5,1, aunque la significación estadística era superior a 0,05. La OR para presentar el pelo pelirrojo también era elevada (5,92), aunque tampoco encontró significación estadística. Duffy estimó la OR para pelo rubio/claro en 2,2 (225). Kennedy estimó la OR de presentar fototipos I-II vs III-IV de 2,8 y de presentar pelo pelirrojo de 12,4 (248).

Lo más sobresaliente de lo analizado en esta variante es la relación estadísticamente significativa con el pelo pelirrojo y rubio, la tendencia estadística que asocia el cambio *D294H* y presentar fototipos bajos, así como la proporción elevada de establecerse una DEM inferior o igual a 200 mJ/cm². No se obtuvo una relación estadística entre la pigmentación y *D294H*.

5.3.4. *R151C*

La proporción de pacientes de melanoma que poseen el cambio R151C oscila entre el 6,9% obtenido por Fernández (245) en España y el 23,6% de Landi en Italia (259). No obstante, existe una gran discordancia con el otro estudio italiano de Fagnoli (307) con una frecuencia del 7%. En nuestra población obtuvimos un 8% de pacientes con R151C.

La OR calculada por Raimondi que asocia algún cambio R151C y el color de pelo rojo fue de 8,10. La OR correspondiente a la piel clara era inferior, de 2,24. Sin embargo los niveles de significación fueron superiores a 0,05. Duffy estimó la OR para pelo rubio/ claro en 2,5 (225). Kennedy estimó la OR de presentar fototipos I-II vs III-IV de 3,6 y de presentar pelo pelirrojo de 20,7 (248).

En nuestra población existe una relación de los pacientes que presentaban esta variante mayor con el pelo pelirrojo (con significación estadística). Asimismo, se observa una frecuencia más elevada de fototipos bajos, pero no se han encontrado diferencias en el color de piel mediante la inspección y la colorimetría, así como en el color de ojos.

5.3.5. *R160W*

En los estudios de Francia, Alemania y Holanda la variante mayor R160W presenta una frecuencia más elevada que en los restantes estudios (mayor del 10%), incluido el nuestro, que se sitúa en el 6%.

La estimación de OR de los pacientes de melanoma que al menos presentan una variante alélica R160W para poseer pelo pelirrojo fue de 5 y para presentar la piel clara de 2,81 (sin significación estadística) (246). Duffy estimó la OR para pelo rubio/ claro en 1,6 (225). Kennedy calculó la OR de presentar fototipos I-II vs III-IV de 2,9 y de presentar pelo pelirrojo de 12,5 (248).

En nuestro estudio observamos una relación entre los portadores de esta variante de presentar el pelo pelirrojo o rubio. No existió asociación entre el cambio R160W y el color de ojos. Los pacientes que poseen esta variante poseen fototipos bajos y la estimación de la pigmentación constitucional y facultativa demuestra que el grado de melanina es menor.

6. Conclusiones

6.1. Análisis de la relación existente entre los métodos de medición de la pigmentación humana subjetivos y objetivos y su asociación con el fenotipo cutáneo.

Existe una correlación entre la melanina cuantificada mediante el sistema colorimétrico (objetivo) y el percibido mediante la inspección física (subjetivo), aunque existen sutiles diferencias. La pigmentación constitucional y facultativa es mayor en pacientes con el color de pelo más oscuro y los índices menores se establecen en los individuos pelirrojos. El color de ojos y el número de nevus melanocíticos no predicen la pigmentación en nuestra población.

6.2. Validación de los distintos sistemas de cuantificación de la sensibilidad cutánea a la RUV (clasificación por fototipos de Fitzpatrick y cálculo de la dosis eritema mínima).

La clasificación de fototipos de Fitzpatrick presenta limitaciones por la subjetividad inherente a su cálculo. Hemos objetivado una asociación directamente proporcional entre la DEM y el fototipo cutáneo, si bien existe un importante solapamiento como indican también otros autores. Encontramos una mayor relación entre la capacidad de pigmentar expresada por el paciente y la DEM que con la facilidad de quemarse.

El cálculo de la DEM está limitado por la subjetividad de la percepción del eritema mediante la inspección visual como se ha demostrado cuando se realiza la comparación con el método colorimétrico.

Se ha comprobado que a igualdad de aumentos de energía de RUV-B se producen incrementos de eritema superiores en los pacientes con fototipos bajos independientemente de las cifras de la DEM, siendo un marcador válido de sensibilidad

cutánea a la RUV. Sin embargo, el aumento de melanina estimado mediante colorimetría tiene un valor limitado como indicador de la sensibilidad a la RUV.

6.3. Relación existente entre las características fenotípicas (pigmentación de la piel, color del pelo, color de los ojos, recuento de nevus melanocíticos) y la sensibilidad cutánea a la RUV.

La estimación objetiva y subjetiva del color de piel asocia niveles de pigmentación inferiores en los fototipos cutáneos I y II y, con menor potencia estadística, en niveles inferiores de DEM. Por tanto, nos parece que es una herramienta adicional que nos permite predecir la sensibilidad cutánea a la RUV, con las correspondientes limitaciones.

Los pacientes pelirrojos y, en menor medida los rubios, presentan fototipos I y II y cifras de DEM inferiores que los castaños.

En el presente análisis no hemos encontrado relación entre el color de los ojos y el número de nevus melanocíticos con respecto al fototipo cutáneo ni la DEM.

6.4. Relación existente entre las variantes alélicas de MC1R y las características fenotípicas.

Hemos evidenciado una relación entre poseer un número mayor de variantes alélicas de MC1R y una menor pigmentación constitucional objetiva. Asimismo, tanto el pelo pelirrojo como el pelo rubio se asocian a un mayor número de polimorfismos que el pelo castaño y negro. Sin embargo, nuestro estudio señala que el color de ojos, el recuento de nevus melanocíticos y la presencia de lentigos solares no presentan una correlación con el número de cambios alélicos de MC1R.

Ni las variantes mayores ni menores identificadas se correlacionan con el color de ojos de la población de melanoma, en la misma línea de estudios previos.

6.5. Asociación entre los polimorfismos de MC1R y la sensibilidad cutánea a la RUV y capacidad de producción de melanina.

Presentar un número global elevado de polimorfismos de MC1R y, en particular de variantes R, se comporta como marcador de sensibilidad cutánea a la RUV, tras el hallazgo de su relación con los fototipos bajos, cifras de DEM inferiores, niveles altos de eritema y la historia personal de quemaduras solares en la infancia. Sin embargo no encontramos diferencias con respecto a la pigmentación adquirida a los 7 días de la radiación y los polimorfismos del gen.

7. Bibliografia

- (1) Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 2009 Nov;45(17):3054-3063.
- (2) Geller AC, Swetter SM, Brooks K, Demierre MF, Yaroch AL. Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2007 Oct;57(4):555-72; quiz 573-6.
- (3) Chellini E, Crocetti E, Carli P, Martini A, Giovannetti L. The melanoma epidemic debate: some evidence for a real phenomenon from Tuscany, Italy. *Melanoma Res* 2007 Apr;17(2):129-130.
- (4) Florez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? *Int J Dermatol* 2004 Jun;43(6):405-407.
- (5) Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004 Feb;150(2):179-185.
- (6) Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer* 2008 Feb 15;122(4):905-908.
- (7) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001 Oct 15;94(2):153-156.
- (8) Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 2002 Oct 9;288(14):1719-1720.
- (9) Stang A, Jockel KH. Changing patterns of skin melanoma mortality in West Germany from 1968 through 1999. *Ann Epidemiol* 2003 Jul;13(6):436-442.

- (10) de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003 Oct 20;107(1):119-126.
- (11) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul-Aug;59(4):225-249.
- (12) Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. *Br J Cancer* 1979 Nov;40(5):774-781.
- (13) Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Melanoma epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2005 Sep;96(7):411-418.
- (14) Nagore Enguidanos E, Oliver Martinez V, Botella Estrada R, Insa Molla A, Fortea Baixauli JM. Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients. *Med Clin (Barc)* 2005 Mar 19;124(10):361-367.
- (15) Aviles JA, Lazaro P, Lecona M. Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: a report of 552 cases (1994-2003). *Rev Clin Esp* 2006 Jul-Aug;206(7):319-325.
- (16) Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* 2003 Jan;148(1):110-116.
- (17) La Vecchia C, Bosetti C. Priorities for control of malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2004 Apr;13(2):93-95.
- (18) Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI. Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a tertiary hospital on the Mediterranean coast. *Actas Dermosifiliogr* 2008 Jul-Aug;99(6):464-468.

- (19) Nagore E, Botella-Estrada R, Garcia-Casado Z, Requena C, Serra-Guillen C, Llombart B, et al. Comparison between familial and sporadic cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Aug;22(8):931-936.
- (20) Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995 Oct;131(10):1154-1159.
- (21) Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Giordano L, Gallus S, La Vecchia C, et al. Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol* 2005 Aug;15(7):545-550.
- (22) Nijsten T, Leys C, Verbruggen K, Verlinden V, Drieghe J, Stas M, et al. Case-control study to identify melanoma risk factors in the Belgian population: the significance of clinical examination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 May;19(3):332-339.
- (23) Fagnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res* 2004 Apr;14(2):151-157.
- (24) Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2003 Oct 15;95(20):1530-1538.
- (25) Baccarelli A, Landi MT. Risk factors of malignant skin melanoma in Italian population: review of results of a case-control study. *Epidemiol Prev* 2002 Nov-Dec;26(6):293-299.

- (26) Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhackle CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* 2002 Sep;41(9):557-562.
- (27) Marrett LD, King WD, Walter SD, From L. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma. *CMAJ* 1992 Aug 15;147(4):445-453.
- (28) Landi MT, Baccarelli A, Calista D, Pesatori A, Fears T, Tucker MA, et al. Combined risk factors for melanoma in a Mediterranean population. *Br J Cancer* 2001 Nov 2;85(9):1304-1310.
- (29) Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol* 1999 Jan;79(1):74-80.
- (30) Osterlind A. Fair complexion and risk of malignant melanoma of the skin based on experience from the Danish Cancer Registry. *Recent Results Cancer Res* 1993;128:91-100.
- (31) Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Spinelli JJ, Pearson JC, Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 Jan 14;288(6411):99-102.
- (32) Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983 Aug;109(2):165-172.
- (33) Garbe C, Kruger S, Stadler R, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1989 Oct;28(8):517-523.

- (34) Garbe C. Risk factors for the development of malignant melanoma and identification of risk groups in German-speaking regions. *Hautarzt* 1995 May;46(5):309-314.
- (35) Osterlind A. Malignant melanoma in Denmark. Occurrence and risk factors. *Acta Oncol* 1990;29(7):833-854.
- (36) Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996 Mar;7(2):275-283.
- (37) Rosso S, Zanetti R, Pippione M, Sancho-Garnier H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. *Melanoma Res* 1998 Dec;8(6):573-583.
- (38) Elwood JM, Whitehead SM, Davison J, Stewart M, Galt M. Malignant melanoma in England: risks associated with naevi, freckles, social class, hair colour, and sunburn. *Int J Epidemiol* 1990 Dec;19(4):801-810.
- (39) Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun 4;95(11):806-812.
- (40) Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000 Sep;25(6):459-463.
- (41) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005 Jan;41(1):45-60.
- (42) National Institutes of Health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation, and the Skin. Bethesda, Maryland, May 8-10, 1989. Consensus Development Panel. *J Am Acad Dermatol* 1991 Apr;24(4):608-612.

- (43) Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* 1995 May 15;141(10):923-933.
- (44) Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 1986 Mar;76(3):403-414.
- (45) Herzfeld PM, Fitzgerald EF, Hwang SA, Stark A. A case-control study of malignant melanoma of the trunk among white males in upstate New York. *Cancer Detect Prev* 1993;17(6):601-608.
- (46) Pfahlberg A, Kolmel KF, Gefeller O, Febim Study Group. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation- induced melanoma. *Br J Dermatol* 2001 Mar;144(3):471-475.
- (47) Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Aunon P, Espinosa Arranz E, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res* 1999 Apr;9(2):199-205.
- (48) Naldi L, Gallus S, Imberti GL, Cainelli T, Negri E, La Vecchia C. Sunscreens and cutaneous malignant melanoma: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 2000 Jun 15;86(6):879-882.
- (49) Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Res* 1998 Aug;8(4):370-378.
- (50) Green A, Siskind V, Bain C, Alexander J. Sunburn and malignant melanoma. *Br J Cancer* 1985 Mar;51(3):393-397.

- (51) Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Bronstein BR, Mihm MC, Jr, et al. Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 1989 Aug;84(2):199-204.
- (52) Walter SD, King WD, Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Ontario, Canada. *Int J Epidemiol* 1999 Jun;28(3):418-427.
- (53) Breitbart M, Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, et al. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *Acta Derm Venereol* 1997 Sep;77(5):374-378.
- (54) MacKie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer* 1982 Dec;46(6):955-960.
- (55) Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988 Sep 15;42(3):319-324.
- (56) Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol* 2007 Jun;17(6):447-453.
- (57) Solomon CC, White E, Kristal AR, Vaughan T. Melanoma and lifetime UV radiation. *Cancer Causes Control* 2004 Nov;15(9):893-902.
- (58) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997 Oct 9;73(2):198-203.
- (59) Autier P, Dore JF, Gefeller O, Cesarini JP, Lejeune F, Koelmel KF, et al. Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group.

European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1997;76(11):1521-1524.

(60) Autier P, Dore JF, Lejeune F, Koelmel KF, Geffeler O, Hille P, et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC Melanoma Cooperative Group. Int J Cancer 1994 Sep 15;58(6):809-813.

(61) Bataille V, Winnett A, Sasieni P, Newton Bishop JA, Cuzick J. Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study. Eur J Cancer 2004 Feb;40(3):429-435.

(62) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005 Nov 17;353(20):2135-2147.

(63) Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillen C, Martorell A, Hueso L, et al. Clinical and epidemiologic profile of melanoma patients according to sun exposure of the tumor site. Actas Dermosifiliogr 2009 Apr;100(3):205-211.

(64) Walker G. Cutaneous melanoma: how does ultraviolet light contribute to melanocyte transformation? Future Oncol 2008 Dec;4(6):841-856.

(65) Lasithiotakis K, Kruger-Krasagakis S, Ioannidou D, Padiaditis I, Tosca A. Epidemiological differences for cutaneous melanoma in a relatively dark-skinned Caucasian population with chronic sun exposure. Eur J Cancer 2004 Nov;40(16):2502-2507.

(66) Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. J Clin Oncol 2005 Apr 20;23(12):2669-2675.

- (67) Cristofolini M, Franceschi S, Tasin L, Zumiani G, Piscioli F, Talamini R, et al. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a northern Italian population. *Int J Cancer* 1987 Feb 15;39(2):150-154.
- (68) Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995 Aug 9;62(4):377-381.
- (69) Borbola K, Banfalvi T, Fejos Z, Liskay G, Papp A, Horvath B, et al. Etiologic factors of malignant melanoma in young adults. *Orv Hetil* 2005 Jul 10;146(28):1481-1487.
- (70) Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BF, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* 2005 Aug 10;116(1):144-149.
- (71) Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control* 1994 Nov;5(6):564-572.
- (72) Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Cristofolini M, Elwood JM, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995 Aug 9;62(4):367-376.
- (73) Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). *Cancer Causes Control* 2005 Oct;16(8):893-899.

- (74) Beitner H, Ringborg U, Wennersten G, Lagerlof B. Further evidence for increased light sensitivity in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1981 Mar;104(3):289-294.
- (75) Chiarugi A, Ceroti M, Palli D, Cevenini G, Guarrera M, Carli P. Sensitivity to ultraviolet B is a risk factor for cutaneous melanoma in a Mediterranean population: results from an Italian case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2009 Jan;34(1):8-15.
- (76) Brenner AV, Lubin JH, Calista D, Landi MT. Instrumental measurements of skin color and skin ultraviolet light sensitivity and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in an Italian population. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 15;156(4):353-362.
- (77) Lock-Andersen J, Gniadecka M, De Fine Olivarius F, Dahlstrom K, Wulf HC. UV induced erythema evaluated 24 h post-exposure by skin reflectance and laser Doppler flowmetry is identical in healthy persons and patients with cutaneous malignant melanoma and basal cell cancer. *J Photochem Photobiol B* 1997 Nov;41(1-2):30-35.
- (78) Azizi E, Wax Y, Lusky A, Kushelevsky A, Schewach-Millet M. The recovery from ultraviolet radiation-induced erythema and melanoma risk factors: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1990 Jul;23(1):30-36.
- (79) Boffetta P, van der Hel O, Krickler A, Nieters A, de Sanjose S, Maynadie M, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int J Epidemiol* 2008 Oct;37(5):1080-1094.
- (80) Dwyer T, van der Mei I, Ponsonby AL, Taylor BV, Stankovich J, McKay JD, et al. Melanocortin 1 receptor genotype, past environmental sun exposure, and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2008 Aug 19;71(8):583-589.

- (81) Martorell-Calatayud A, Requena C, Botella-Estrada R, Sanguenza OP. Advances in molecular biology and their application in the diagnosis and treatment of melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2009 Nov;100 Suppl 1:52-65.
- (82) Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, et al. Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle* 2005 Oct;4(10):1382-1384.
- (83) Fargnoli MC, Pike K, Pfeiffer RM, Tsang S, Rozenblum E, Munroe DJ, et al. MC1R variants increase risk of melanomas harboring BRAF mutations. *J Invest Dermatol* 2008 Oct;128(10):2485-2490.
- (84) Robinson SJ, Healy E. Human melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants alter melanoma cell growth and adhesion to extracellular matrix. *Oncogene* 2002 Nov 14;21(52):8037-8046.
- (85) Papp T, Pemsel H, Zimmermann R, Bastrop R, Weiss DG, Schiffmann D. Mutational analysis of the N-ras, p53, p16INK4a, CDK4, and MC1R genes in human congenital melanocytic naevi. *J Med Genet* 1999 Aug;36(8):610-614.
- (86) Hansson J. Familial melanoma. *Surg Clin North Am* 2008 Aug;88(4):897-916, viii.
- (87) Council ML, Gardner JM, Helms C, Liu Y, Cornelius LA, Bowcock AM. Contribution of genetic factors for melanoma susceptibility in sporadic US melanoma patients. *Exp Dermatol* 2009 May;18(5):485-487.
- (88) Goldstein AM, Chaudru V, Ghiorzo P, Badenas C, Malvey J, Pastorino L, et al. Cutaneous phenotype and MC1R variants as modifying factors for the development of melanoma in CDKN2A G101W mutation carriers from 4 countries. *Int J Cancer* 2007 Aug 15;121(4):825-831.
- (89) Chaudru V, Laud K, Avril MF, Minière A, Chompret A, Bressac-de Paillerets B, et al. Melanocortin-1 receptor (MC1R) gene variants and dysplastic nevi modify

penetrance of CDKN2A mutations in French melanoma-prone pedigrees. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Oct;14(10):2384-2390.

(90) Wu H, Goel V, Haluska FG. PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene* 2003 May 19;22(20):3113-3122.

(91) Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, Getz G, Berger AJ, Ramaswamy S, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005 Jul 7;436(7047):117-122.

(92) Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Floristan U, Sendagorta E, Feito M, et al. Pigmentation-related genes and their implication in malignant melanoma susceptibility. *Exp Dermatol* 2009 Jul;18(7):634-642.

(93) Rees JL. The genetics of sun sensitivity in humans. *Am J Hum Genet* 2004 Nov;75(5):739-751.

(94) Fernandez LP, Milne RL, Pita G, Aviles JA, Lazaro P, Benitez J, et al. SLC45A2: a novel malignant melanoma-associated gene. *Hum Mutat* 2008 Sep;29(9):1161-1167.

(95) Pellacani G, Lo Scocco G, Vinceti M, Albertini G, Raccagni AA, Baldassari L, et al. Melanoma epidemic across the millennium: time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Feb;22(2):213-218.

(96) Conejo-Mir J, Bravo J, Diaz-Perez JL, Fernandez-Herrera J, Guillen C, Marti R, et al. Euromelanoma Day. Results of the 2000, 2001 and 2002 campaigns in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2005 May;96(4):217-221.

(97) Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillen C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol* 2006;86(1):50-56.

- (98) Rampen FH, van Huystee BE, Kiemeny LA. Melanoma/skin cancer screening clinics: experiences in The Netherlands. *J Am Acad Dermatol* 1991 Nov;25(5 Pt 1):776-777.
- (99) MacKie RM. Secondary prevention of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997 Aug;7 Suppl 2:S151-4.
- (100) Howell JB, Cockerell CJ. Melanoma Self-examination Day: Melanoma Monday, May 1, 1995. *J Am Acad Dermatol* 1996 May;34(5 Pt 1):837-838.
- (101) Miller DR, Geller AC, Wyatt SW, Halpern A, Howell JB, Cockerell C, et al. Melanoma awareness and self-examination practices: results of a United States survey. *J Am Acad Dermatol* 1996 Jun;34(6):962-970.
- (102) Robinson JK, Mallett KA. The duty to inspect the skin and counsel those at risk to develop melanoma. *JAMA* 2009 Apr 22;301(16):1702-1704.
- (103) Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2009 May;66(9):1493-1506.
- (104) Bastian BC, Pinkel D. Expanding the genetic spectrum of pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008 Oct;21(5):507-508.
- (105) Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 2009 Aug 15;125(4):909-917.
- (106) Brenner M, Degitz K, Besch R, Berking C. Differential expression of melanoma-associated growth factors in keratinocytes and fibroblasts by ultraviolet A and ultraviolet B radiation. *Br J Dermatol* 2005 Oct;153(4):733-739.
- (107) Eller MS, Yaar M, Gilchrest BA. DNA damage and melanogenesis. *Nature* 1994 Dec 1;372(6505):413-414.

- (108) Khlgatian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, Yaar M, Eller MS, Fujita M, et al. Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *J Invest Dermatol* 2002 Jan;118(1):126-132.
- (109) Nylander K, Bourdon JC, Bray SE, Gibbs NK, Kay R, Hart I, et al. Transcriptional activation of tyrosinase and TRP-1 by p53 links UV irradiation to the protective tanning response. *J Pathol* 2000 Jan;190(1):39-46.
- (110) Cui R, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* 2007 Mar 9;128(5):853-864.
- (111) Stefanaki I, Stratigos AJ, Dimisianos G, Nikolaou V, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. p53 codon 72 Pro homozygosity increases the risk of cutaneous melanoma in individuals with dark skin complexion and among noncarriers of melanocortin 1 receptor red hair variants. *Br J Dermatol* 2007 Feb;156(2):357-362.
- (112) Oren M, Bartek J. The sunny side of p53. *Cell* 2007 Mar 9;128(5):826-828.
- (113) Nan H, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. Interaction between p53 codon 72 polymorphism and melanocortin 1 receptor variants on suntan response and cutaneous melanoma risk. *Br J Dermatol* 2008 Aug;159(2):314-321.
- (114) Sheehan JM, Cragg N, Chadwick CA, Potten CS, Young AR. Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* 2002 May;118(5):825-829.
- (115) Chouinard N, Therrien JP, Mitchell DL, Robert M, Drouin R, Rouabhia M. Repeated exposures of human skin equivalent to low doses of ultraviolet-B radiation lead to changes in cellular functions and accumulation of cyclobutane pyrimidine dimers. *Biochem Cell Biol* 2001;79(4):507-515.

- (116) Young AR, Potten CS, Chadwick CA, Murphy GM, Hawk JL, Cohen AJ. Photoprotection and 5-MOP photochemoprotection from UVR-induced DNA damage in humans: the role of skin type. *J Invest Dermatol* 1991 Nov;97(5):942-948.
- (117) Bykov VJ, Marcusson JA, Hemminki K. Effect of constitutional pigmentation on ultraviolet B-induced DNA damage in fair-skinned people. *J Invest Dermatol* 2000 Jan;114(1):40-43.
- (118) Miller AJ, Tsao H. New Insights into Pigmentary Pathways and Skin Cancer. *Br J Dermatol* 2009 Oct 26.
- (119) Rees JL, Healy E. Melanocortin receptors, red hair, and skin cancer. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1997 Aug;2(1):94-98.
- (120) Roberts DW, Newton RA, Leonard JH, Sturm RA. Melanocytes expressing MC1R polymorphisms associated with red hair color have altered MSH-ligand activated pigmentary responses in coculture with keratinocytes. *J Cell Physiol* 2008 May;215(2):344-355.
- (121) Newton RA, Roberts DW, Leonard JH, Sturm RA. Human melanocytes expressing MC1R variant alleles show impaired activation of multiple signaling pathways. *Peptides* 2007 Dec;28(12):2387-2396.
- (122) Barsh G, Gunn T, He L, Schlossman S, Duke-Cohan J. Biochemical and genetic studies of pigment-type switching. *Pigment Cell Res* 2000;13 Suppl 8:48-53.
- (123) Sharov AA, Fessing M, Atoyan R, Sharova TY, Haskell-Luevano C, Weiner L, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling controls hair pigmentation by means of cross-talk with the melanocortin receptor-1 pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 Jan 4;102(1):93-98.
- (124) Green A, Martin NG. Measurement and perception of skin colour in a skin cancer survey. *Br J Dermatol* 1990 Jul;123(1):77-84.

- (125) Sheard C, Brunsting LA. THE COLOR OF THE SKIN AS ANALYZED BY SPECTROPHOTOMETRIC METHODS: I. Apparatus and Procedures. J Clin Invest 1929 Oct;7(4):559-574.
- (126) Brunsting LA, Sheard C. THE COLOR OF THE SKIN AS ANALYZED BY SPECTROPHOTOMETRIC METHODS: II. The Role of Pigmentation. J Clin Invest 1929 Oct;7(4):575-592.
- (127) Brunsting LA, Sheard C. THE COLOR OF THE SKIN AS ANALYZED BY SPECTROPHOTOMETRIC METHODS: III. The Role of Superficial Blood. J Clin Invest 1929 Oct;7(4):593-613.
- (128) Stamatas GN, Zmudzka BZ, Kollias N, Beer JZ. Non-invasive measurements of skin pigmentation in situ. Pigment Cell Res 2004 Dec;17(6):618-626.
- (129) Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis 1996 Jul;35(1):1-10.
- (130) Takiwaki H. Measurement of skin color: practical application and theoretical considerations. J Med Invest 1998 Feb;44(3-4):121-126.
- (131) Zonios G, Bykowski J, Kollias N. Skin melanin, hemoglobin, and light scattering properties can be quantitatively assessed in vivo using diffuse reflectance spectroscopy. J Invest Dermatol 2001 Dec;117(6):1452-1457.
- (132) Park SB, Suh DH, Youn JI. A long-term time course of colorimetric evaluation of ultraviolet light-induced skin reactions. Clin Exp Dermatol 1999 Jul;24(4):315-320.
- (133) Stamatas GN, Zmudzka BZ, Kollias N, Beer JZ. In vivo measurement of skin erythema and pigmentation: new means of implementation of diffuse reflectance spectroscopy with a commercial instrument. Br J Dermatol 2008 Sep;159(3):683-690.

- (134) Coelho SG, Miller SA, Zmudzka BZ, Beer JZ. Quantification of UV-induced erythema and pigmentation using computer-assisted digital image evaluation. *Photochem Photobiol* 2006 May-Jun;82(3):651-655.
- (135) Takiwaki H, Shirai S, Kanno Y, Watanabe Y, Arase S. Quantification of erythema and pigmentation using a videomicroscope and a computer. *Br J Dermatol* 1994 Jul;131(1):85-92.
- (136) Dwyer T, Muller HK, Blizzard L, Ashbolt R, Phillips G. The use of spectrophotometry to estimate melanin density in Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 Mar;7(3):203-206.
- (137) Takiwaki H, Miyaoka Y, Kohno H, Arase S. Graphic analysis of the relationship between skin colour change and variations in the amounts of melanin and haemoglobin. *Skin Res Technol* 2002 May;8(2):78-83.
- (138) Wilhelm KP, Kaspar K, Funkel O. Comparison of three techniques for evaluating skin erythema response for determination of sun protection factors of sunscreens: high resolution laser Doppler imaging, colorimetry and visual scoring. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001 Apr;17(2):60-65.
- (139) Park SB, Huh CH, Choe YB, Youn JI. Time course of ultraviolet-induced skin reactions evaluated by two different reflectance spectrophotometers: DermaSpectrophotometer and Minolta spectrophotometer CM-2002. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002 Feb;18(1):23-28.
- (140) Lim SH, Kim SM, Lee YW, Ahn KJ, Choe YB. Change of biophysical properties of the skin caused by ultraviolet radiation-induced photodamage in Koreans. *Skin Res Technol* 2008 Feb;14(1):93-102.
- (141) Daniel LC, Heckman CJ, Kloss JD, Manne SL. Comparing alternative methods of measuring skin color and damage. *Cancer Causes Control* 2009 Apr;20(3):313-321.

- (142) Siani AM, Casale GR, Sisto R, Borra M, Kimlin MG, Lang CA, et al. Short-term UV exposure of sunbathers at a Mediterranean Sea site. *Photochem Photobiol* 2009 Jan-Feb;85(1):171-177.
- (143) Nelemans PJ, Rampen FH, Ruiter DJ, Verbeek AL. An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach. *J Clin Epidemiol* 1995 Nov;48(11):1331-1342.
- (144) Brandberg Y, Sjoden PO, Rosdahl I. Assessment of sun-related behaviour in individuals with dysplastic naevus syndrome: a comparison between diary recordings and questionnaire responses. *Melanoma Res* 1997 Aug;7(4):347-351.
- (145) Dwyer T, Blizzard L, Gies PH, Ashbolt R, Roy C. Assessment of habitual sun exposure in adolescents via questionnaire--a comparison with objective measurement using polysulphone badges. *Melanoma Res* 1996 Jun;6(3):231-239.
- (146) Lock-Andersen J, Knudstorp ND, Wulf HC. Facultative skin pigmentation in caucasians: an objective biological indicator of lifetime exposure to ultraviolet radiation? *Br J Dermatol* 1998 May;138(5):826-832.
- (147) Meinhardt M, Krebs R, Anders A, Heinrich U, Tronnier H. Effect of ultraviolet adaptation on the ultraviolet absorption spectra of human skin in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008 Apr;24(2):76-82.
- (148) Lock-Andersen J, Therkildsen P, de Fine Olivarius F, Gniadecka M, Dahlstrom K, Poulsen T, et al. Epidermal thickness, skin pigmentation and constitutive photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 Aug;13(4):153-158.
- (149) Bech-Thomsen N, Ravnborg L, Wulf HC. A quantitative study of the melanogenic effect of multiple suberythemal doses of different ultraviolet radiation sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 Apr;10(2):53-56.

- (150) Seite S, Moyal D, Richard S, de Rigal J, Leveque JL, Hourseau C, et al. Mexoryl SX: a broad absorption UVA filter protects human skin from the effects of repeated suberythral doses of UVA. *J Photochem Photobiol B* 1998 Jun 15;44(1):69-76.
- (151) Herzberg AJ, Dinehart SM. Chronologic aging in black skin. *Am J Dermatopathol* 1989 Aug;11(4):319-328.
- (152) Ortonne JP. Pigmentary changes of the ageing skin. *Br J Dermatol* 1990 Apr;122 Suppl 35:21-28.
- (153) Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ, et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2007 Feb;20(1):2-13.
- (154) Miller SA, Coelho SG, Zmudzka BZ, Bushar HF, Yamaguchi Y, Hearing VJ, et al. Dynamics of pigmentation induction by repeated ultraviolet exposures: dose, dose interval and ultraviolet spectrum dependence. *Br J Dermatol* 2008 Sep;159(4):921-930.
- (155) Pershing LK, Tirumala VP, Nelson JL, Corlett JL, Lin AG, Meyer LJ, et al. Reflectance spectrophotometer: the dermatologists' sphygmomanometer for skin phototyping? *J Invest Dermatol* 2008 Jul;128(7):1633-1640.
- (156) Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. The measurement of constitutive and facultative skin pigmentation and estimation of sun exposure in Caucasians with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998 Oct;139(4):610-617.
- (157) Robson J, Diffey BL. Textiles and sun protection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990 Feb;7(1):32-34.
- (158) Jevtic AP. The sun protective effect of clothing, including beachwear. *Australas J Dermatol* 1990;31(1):5-7.

- (159) Choe YB, Jang SJ, Jo SJ, Ahn KJ, Youn JI. The difference between the constitutive and facultative skin color does not reflect skin phototype in Asian skin. *Skin Res Technol* 2006 Feb;12(1):68-72.
- (160) Rubegni P, Cevenini G, Barbini P, Flori ML, Fimiani M, Andreassi L. Quantitative characterization and study of the relationship between constitutive-facultative skin color and phototype in Caucasians. *Photochem Photobiol* 1999 Sep;70(3):303-307.
- (161) Banerjee S. The inheritance of constitutive and facultative skin colour. *Clin Genet* 1984 Mar;25(3):256-258.
- (162) Latreille J, Gardinier S, Ambroisine L, Mauger E, Tenenhaus M, Guehenneux S, et al. Influence of skin colour on the detection of cutaneous erythema and tanning phenomena using reflectance spectrophotometry. *Skin Res Technol* 2007 Aug;13(3):236-241.
- (163) Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythema response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *J Invest Dermatol* 2004 Nov;123(5):958-964.
- (164) Broekmans WM, Vink AA, Boelsma E, Klopping-Ketelaars WA, Tijburg LB, van't Veer P, et al. Determinants of skin sensitivity to solar irradiation. *Eur J Clin Nutr* 2003 Oct;57(10):1222-1229.
- (165) Vincensi MR, d'Ischia M, Napolitano A, Procaccini EM, Riccio G, Monfrecola G, et al. Pheomelanin versus eumelanin as a chemical indicator of ultraviolet sensitivity in fair-skinned subjects at high risk for melanoma: a pilot study. *Melanoma Res* 1998 Feb;8(1):53-58.

- (166) Uter W, Pfahlberg A, Kalina B, Kolmel KF, Gefeller O. Inter-relation between variables determining constitutional UV sensitivity in Caucasian children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004 Feb;20(1):9-13.
- (167) Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988 Jun;124(6):869-871.
- (168) Rampen FH, Fleuren BA, de Boo TM, Lemmens WA. Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. *Arch Dermatol* 1988 Jun;124(6):885-888.
- (169) Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 1998 Nov;139(5):811-814.
- (170) Lock-Andersen J, Wulf HC. Threshold level for measurement of UV sensitivity: reproducibility of phototest. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 Aug;12(4):154-161.
- (171) Leenutaphong V. Relationship between skin color and cutaneous response to ultraviolet radiation in Thai. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 Oct-Dec;11(5-6):198-203.
- (172) Kawada A. UVB-induced erythema, delayed tanning, and UVA-induced immediate tanning in Japanese skin. *Photodermatol* 1986 Dec;3(6):327-333.
- (173) Lock-Andersen J, Wulf HC, Knudstorp ND. Interdependence of eye and hair colour, skin type and skin pigmentation in a Caucasian population. *Acta Derm Venereol* 1998 May;78(3):214-219.
- (174) Snellman E, Jansen CT, Leszczynski K, Visuri R, Milan T, Jokela K. Ultraviolet erythema sensitivity in anamnestic (I-IV) and phototested (1-4) Caucasian skin phototypes: the need for a new classification system. *Photochem Photobiol* 1995 Oct;62(4):769-772.

- (175) Cesarini JP. Soleil et peau. *J Med Esthet* 1977;14:5-12.
- (176) Otman SG, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Validation of a semiautomated method of minimal erythema dose testing for narrowband ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2006 Aug;155(2):416-421.
- (177) Westerhof W, Estevez-Uscanga O, Meens J, Kammeyer A, Durocq M, Cario I. The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. *J Invest Dermatol* 1990 Jun;94(6):812-816.
- (178) Sanclemente G, Zapata JF, Garcia JJ, Gaviria A, Gomez LF, Barrera M. Lack of correlation between minimal erythema dose and skin phototype in a Colombian scholar population. *Skin Res Technol* 2008 Nov;14(4):403-409.
- (179) Lee JH, Kim TY. Relationship between constitutive skin color and ultraviolet light sensitivity in Koreans. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999 Dec;15(6):231-235.
- (180) Tejasvi T, Sharma VK, Kaur J. Determination of minimal erythema dose for narrow band-ultraviolet B radiation in north Indian patients: comparison of visual and Dermaspectrometer readings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007 Mar-Apr;73(2):97-99.
- (181) Wee LK, Chong TK, Quee DK. Assessment of skin types, skin colours and cutaneous responses to ultraviolet radiation in an Asian population. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 Oct-Dec;13(5-6):169-172.
- (182) Sayre RM, Desrochers DL, Wilson CJ, Marlowe E. Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *J Am Acad Dermatol* 1981 Oct;5(4):439-443.

- (183) Andreassi L, Simoni S, Fiorini P, Fimiani M. Phenotypic characters related to skin type and minimal erythemal dose. *Photodermatol* 1987 Feb;4(1):43-46.
- (184) Dornelles S, Goldim J, Cestari T. Determination of the minimal erythema dose and colorimetric measurements as indicators of skin sensitivity to UV-B radiation. *Photochem Photobiol* 2004 Jun;79(6):540-544.
- (185) Azizi E, Lusky A, Kushelevsky AP, Schewach-Millet M. Skin type, hair color, and freckles are predictors of decreased minimal erythema ultraviolet radiation dose. *J Am Acad Dermatol* 1988 Jul;19(1 Pt 1):32-38.
- (186) Haake N, Buhles N, Altmeyer P. UV light sensitivity of the skin--possibilities and limits of clinical diagnosis. *Z Hautkr* 1987 Nov 1;62(21):1505-1509.
- (187) Li YW, Chu CY. The minimal erythema dose of broadband ultraviolet B in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2007 Nov;106(11):975-978.
- (188) Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1984 Jul;120(7):869-873.
- (189) Farr PM, Diffey BL. Quantitative studies on cutaneous erythema induced by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1984 Dec;111(6):673-682.
- (190) Olson RL, Sayre RM, Everett MA. Effect of anatomic location and time on ultraviolet erythema. *Arch Dermatol* 1966 Feb;93(2):211-215.
- (191) Moseley H, Naasan H, Dawe RS, Woods J, Ferguson J. Population reference intervals for minimal erythemal doses in monochromator phototesting. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009 Feb;25(1):8-11.
- (192) Healy ZR, Dinkova-Kostova AT, Wehage SL, Thompson RE, Fahey JW, Talalay P. Precise determination of the erythema response of human skin to ultraviolet radiation

and quantification of effects of protectors. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009 Feb;25(1):45-50.

(193) Youn CS, Kwon OS, Hwang EJ, Jo SJ, Lee MJ, Lee HS, et al. The effects of heating and cooling on ultraviolet radiation-induced erythema and pigmentation in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005 Aug;21(4):198-203.

(194) Honigsmann H, Schuler G, Aberer W, Romani N, Wolff K. Immediate pigment darkening phenomenon. A reevaluation of its mechanisms. *J Invest Dermatol* 1986 Nov;87(5):648-652.

(195) Routaboul C, Denis A, Vinche A. Immediate pigment darkening: description, kinetic and biological function. *Eur J Dermatol* 1999 Mar;9(2):95-99.

(196) Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point. (Part 1). Calibration of the method. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 Dec;16(6):245-249.

(197) Moyal D, Wichrowski K, Tricaud C. In vivo persistent pigment darkening method: a demonstration of the reproducibility of the UVA protection factors results at several testing laboratories. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006 Jun;22(3):124-128.

(198) Tadokoro T, Yamaguchi Y, Batzer J, Coelho SG, Zmudzka BZ, Miller SA, et al. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 2005 Jun;124(6):1326-1332.

(199) Tadokoro T, Kobayashi N, Zmudzka BZ, Ito S, Wakamatsu K, Yamaguchi Y, et al. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J* 2003 Jun;17(9):1177-1179.

(200) Young AR. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol* 2006 Sep;92(1):80-85.

- (201) Ortonne JP. The effects of ultraviolet exposure on skin melanin pigmentation. *J Int Med Res* 1990;18 Suppl 3:8C-17C.
- (202) Oh C, Hennessy A, Ha T, Bisset Y, Diffey B, Rees JL. The time course of photoadaptation and pigmentation studied using a novel method to distinguish pigmentation from erythema. *J Invest Dermatol* 2004 Nov;123(5):965-972.
- (203) Hennessy A, Oh C, Rees J, Diffey B. The photoadaptive response to ultraviolet exposure in human skin using ultraviolet spectrophotometry. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005 Oct;21(5):229-233.
- (204) Kadekaro AL, Kanto H, Kavanagh R, Abdel-Malek ZA. Significance of the melanocortin 1 receptor in regulating human melanocyte pigmentation, proliferation, and survival. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Jun;994:359-365.
- (205) Gilchrest BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol* 1996 Jan;63(1):1-10.
- (206) Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res* 2004 Apr;17(2):96-110.
- (207) Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004 Oct;84(4):1155-1228.
- (208) Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutat Res* 2005 Apr 1;571(1-2):121-132.
- (209) Eller MS, Ostrom K, Gilchrest BA. DNA damage enhances melanogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Feb 6;93(3):1087-1092.
- (210) Alaluf S, Atkins D, Barrett K, Blount M, Carter N, Heath A. Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res* 2002 Apr;15(2):112-118.

- (211) Kollias N, Stamatas GN, Youn JI. Suppression of UVB-induced cutaneous erythema by a previous UVB exposure. *Photochem Photobiol* 2001 Sep;74(3):471-476.
- (212) Stamatas GN, Kollias N. Blood stasis contributions to the perception of skin pigmentation. *J Biomed Opt* 2004 Mar-Apr;9(2):315-322.
- (213) Ravnbak MH, Wulf HC. Pigmentation after single and multiple UV-exposures depending on UV-spectrum. *Arch Dermatol Res* 2007 Apr;299(1):25-32.
- (214) Suh KS, Roh HJ, Choi SY, Jeon YS, Doh KS, Bae JH, et al. Long-term evaluation of erythema and pigmentation induced by ultraviolet radiations of different wavelengths. *Skin Res Technol* 2007 May;13(2):154-161.
- (215) Damian DL, Halliday GM, Barnetson RS. Prediction of minimal erythema dose with a reflectance melanin meter. *Br J Dermatol* 1997 May;136(5):714-718.
- (216) Wagner JK, Parra EJ, L Norton H, Jovel C, Shriver MD. Skin responses to ultraviolet radiation: effects of constitutive pigmentation, sex, and ancestry. *Pigment Cell Res* 2002 Oct;15(5):385-390.
- (217) Rees JL, Birch-Machin M, Flanagan N, Healy E, Phillips S, Todd C. Genetic studies of the human melanocortin-1 receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1999 Oct 20;885:134-142.
- (218) Sturm RA. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002 Oct;12(5):405-416.
- (219) Naysmith L, Waterston K, Ha T, Flanagan N, Bisset Y, Ray A, et al. Quantitative measures of the effect of the melanocortin 1 receptor on human pigmentary status. *J Invest Dermatol* 2004 Feb;122(2):423-428.
- (220) Fargnoli MC, Chimenti S, Keller G, Hofler H, Peris K. Identification of four novel melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants in a Mediterranean population. *Hum Mutat* 2003 Jun;21(6):655.

- (221) Ha T, Naysmith L, Waterston K, Oh C, Weller R, Rees JL. Defining the quantitative contribution of the melanocortin 1 receptor (MC1R) to variation in pigimentary phenotype. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Jun;994:339-347.
- (222) Rees JL. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment Cell Res* 2000 Jun;13(3):135-140.
- (223) Healy E, Flannagan N, Ray A, Todd C, Jackson IJ, Matthews JN, et al. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet* 2000 Mar 25;355(9209):1072-1073.
- (224) Cuellar F, Puig S, Kolm I, Puig-Butille J, Zaballos P, Marti-Laborda R, et al. Dermoscopic features of melanomas associated with MC1R variants in Spanish CDKN2A mutation carriers. *Br J Dermatol* 2009 Jan;160(1):48-53.
- (225) Duffy DL, Box NF, Chen W, Palmer JS, Montgomery GW, James MR, et al. Interactive effects of MC1R and OCA2 on melanoma risk phenotypes. *Hum Mol Genet* 2004 Feb 15;13(4):447-461.
- (226) Sturm RA, Duffy DL, Box NF, Newton RA, Shepherd AG, Chen W, et al. Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci* 2003 Jun;994:348-358.
- (227) Flanagan N, Healy E, Ray A, Philips S, Todd C, Jackson IJ, et al. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet* 2000 Oct 12;9(17):2531-2537.
- (228) Kanetsky PA, Ge F, Najarian D, Swoyser J, Panossian S, Schuchter L, et al. Assessment of polymorphic variants in the melanocortin-1 receptor gene with cutaneous pigmentation using an evolutionary approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 May;13(5):808-819.

- (229) Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000 Jul;39(1):57-106.
- (230) Harding RM, Healy E, Ray AJ, Ellis NS, Flanagan N, Todd C, et al. Evidence for variable selective pressures at MC1R. *Am J Hum Genet* 2000 Apr;66(4):1351-1361.
- (231) Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, Chang BH, Sambuughin N, Lin M, et al. High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics* 1999 Apr;151(4):1547-1557.
- (232) Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet* 2003;37:67-90.
- (233) Makova K, Norton H. Worldwide polymorphism at the MC1R locus and normal pigmentation variation in humans. *Peptides* 2005 Oct;26(10):1901-1908.
- (234) Nakayama K, Soemantri A, Jin F, Dashnyam B, Ohtsuka R, Duanchang P, et al. Identification of novel functional variants of the melanocortin 1 receptor gene originated from Asians. *Hum Genet* 2006 Apr;119(3):322-330.
- (235) Gerstenblith MR, Goldstein AM, Fargnoli MC, Peris K, Landi MT. Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations. *Hum Mutat* 2007 May;28(5):495-505.
- (236) Savage SA, Gerstenblith MR, Goldstein AM, Mirabello L, Fargnoli MC, Peris K, et al. Nucleotide diversity and population differentiation of the melanocortin 1 receptor gene, MC1R. *BMC Genet* 2008 Apr 10;9:31.
- (237) Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage DI, Klungland H, Boston B, et al. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:287-317; discussion 318.
- (238) Garcia-Borrón JC, Sanchez-Laorden BL, Jimenez-Cervantes C. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment Cell Res* 2005 Dec;18(6):393-410.

- (239) Schioth HB, Phillips SR, Rudzish R, Birch-Machin MA, Wikberg JE, Rees JL. Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 Jul 5;260(2):488-491.
- (240) Beaumont KA, Newton RA, Smit DJ, Leonard JH, Stow JL, Sturm RA. Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Hum Mol Genet* 2005 Aug 1;14(15):2145-2154.
- (241) Beaumont KA, Shekar SN, Newton RA, James MR, Stow JL, Duffy DL, et al. Receptor function, dominant negative activity and phenotype correlations for MC1R variant alleles. *Hum Mol Genet* 2007 Sep 15;16(18):2249-2260.
- (242) Elfakir A, Ezzedine K, Latreille J, Ambroisine L, Jdid R, Galan P, et al. Functional MC1R-Gene Variants Are Associated with Increased Risk for Severe Photoaging of Facial Skin. *J Invest Dermatol* 2009 Nov 19.
- (243) Latreille J, Ezzedine K, Elfakir A, Ambroisine L, Gardinier S, Galan P, et al. MC1R gene polymorphism affects skin color and phenotypic features related to sun sensitivity in a population of French adult women. *Photochem Photobiol* 2009 Nov-Dec;85(6):1451-1458.
- (244) de-Misa RF, Perez-Mendez LI, Hernandez-Jimenez JG, Rodriguez Mdel C, Vilar MC, Suarez J, et al. Main pigmentary features and melanocortin 1 receptor (MC1R) gene polymorphisms in the population of the Canary Islands. *Int J Dermatol* 2008 Aug;47(8):806-811.
- (245) Fernandez L, Milne R, Bravo J, Lopez J, Aviles J, Longo M, et al. MC1R: three novel variants identified in a malignant melanoma association study in the Spanish population. *Carcinogenesis* 2007 Aug;28(8):1659-1664.

- (246) Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 Jun 15;122(12):2753-2760.
- (247) Pastorino L, Cusano R, Bruno W, Lantieri F, Origone P, Barile M, et al. Novel MC1R variants in Ligurian melanoma patients and controls. *Hum Mutat* 2004 Jul;24(1):103.
- (248) Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 2001 Aug;117(2):294-300.
- (249) Bastiaens M, ter Huurne J, Gruis N, Bergman W, Westendorp R, Vermeer BJ, et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* 2001 Aug 1;10(16):1701-1708.
- (250) Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O'Gorman LE, Green AC, et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 2000 Jan;66(1):176-186.
- (251) Smith R, Healy E, Siddiqui S, Flanagan N, Steijlen PM, Rosdahl I, et al. Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol* 1998 Jul;111(1):119-122.
- (252) Box NF, Wyeth JR, O'Gorman LE, Martin NG, Sturm RA. Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Hum Mol Genet* 1997 Oct;6(11):1891-1897.

- (253) Branicki W, Brudnik U, Kupiec T, Wolanska-Nowak P, Wojas-Pelc A. Determination of phenotype associated SNPs in the MC1R gene. *J Forensic Sci* 2007 Mar;52(2):349-354.
- (254) Smith G, Wilkie MJ, Deeni YY, Farr PM, Ferguson J, Wolf CR, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) genotype influences erythematous sensitivity to psoralen-ultraviolet A photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2007 Dec;157(6):1230-1234.
- (255) Flanagan N, Ray AJ, Todd C, Birch-Machin MA, Rees JL. The relation between melanocortin 1 receptor genotype and experimentally assessed ultraviolet radiation sensitivity. *J Invest Dermatol* 2001 Nov;117(5):1314-1317.
- (256) Valverde P, Healy E, Sikkink S, Haldane F, Thody AJ, Carothers A, et al. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet* 1996 Oct;5(10):1663-1666.
- (257) Ichii-Jones F, Lear JT, Heagerty AH, Smith AG, Hutchinson PE, Osborne J, et al. Susceptibility to melanoma: influence of skin type and polymorphism in the melanocyte stimulating hormone receptor gene. *J Invest Dermatol* 1998 Aug;111(2):218-221.
- (258) Matichard E, Verpillat P, Meziani R, Gerard B, Descamps V, Legroux E, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants may increase the risk of melanoma in France independently of clinical risk factors and UV exposure. *J Med Genet* 2004 Feb;41(2):e13.
- (259) Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, Gold B, Munroe D, Rebbeck T, et al. MC1R, ASIP, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a Mediterranean population. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul 6;97(13):998-1007.
- (260) Stratigos AJ, Dimisianos G, Nikolaou V, Poulou M, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Melanocortin receptor-1 gene polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma in a low-risk southern European population. *J Invest Dermatol* 2006 Aug;126(8):1842-1849.

- (261) Hoiom V, Tuominen R, Kaller M, Linden D, Ahmadian A, Mansson-Brahme E, et al. MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009 Apr;22(2):196-204.
- (262) Kim RD, Curtin JA, Bastian BC. Lack of somatic alterations of MC1R in primary melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008 Oct;21(5):579-582.
- (263) Peric B, Cerkovnik P, Novakovic S, Zgajnar J, Besic N, Hocevar M. Prevalence of variations in melanoma susceptibility genes among Slovenian melanoma families. *BMC Med Genet* 2008 Sep 19;9:86.
- (264) Galore-Haskel G, Azizi E, Mohamdi H, Scope A, Chaudru V, Laitman Y, et al. MC1R variant alleles and malignant melanoma risk in Israel. *Eur J Cancer* 2009 Jul;45(11):2015-2022.
- (265) Scherer D, Nagore E, Bermejo JL, Figl A, Botella-Estrada R, Thirumaran RK, et al. Melanocortin receptor 1 variants and melanoma risk: a study of 2 European populations. *Int J Cancer* 2009 Oct 15;125(8):1868-1875.
- (266) Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer* 2006 Oct 15;119(8):1976-1984.
- (267) Dwyer T, Stankovich JM, Blizzard L, FitzGerald LM, Dickinson JL, Reilly A, et al. Does the addition of information on genotype improve prediction of the risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer beyond that obtained from skin phenotype? *Am J Epidemiol* 2004 May 1;159(9):826-833.
- (268) Mossner R, Anders N, Konig IR, Kruger U, Schmidt D, Berking C, et al. Variations of the melanocortin-1 receptor and the glutathione-S transferase T1 and M1 genes in cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol Res* 2007 Jan;298(8):371-379.

- (269) Debniak T, Scott R, Masojc B, Serrano-Fernandez P, Huzarski T, Byrski T, et al. MC1R common variants, CDKN2A and their association with melanoma and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006 Dec 1;119(11):2597-2602.
- (270) Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet* 1995 Nov;11(3):328-330.
- (271) Kanetsky PA, Rebbeck TR, Hummer AJ, Panossian S, Armstrong BK, Krickler A, et al. Population-based study of natural variation in the melanocortin-1 receptor gene and melanoma. *Cancer Res* 2006 Sep 15;66(18):9330-9337.
- (272) Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res* 2005 Apr 1;571(1-2):133-152.
- (273) Suzuki I, Cone RD, Im S, Nordlund J, Abdel-Malek ZA. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology* 1996 May;137(5):1627-1633.
- (274) Schaffer JV, Bolognia JL. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol* 2001 Nov;137(11):1477-1485.
- (275) Perez Oliva AB, Fernandez LP, Detorre C, Herraiz C, Martinez-Escribano JA, Benitez J, et al. Identification and functional analysis of novel variants of the human melanocortin 1 receptor found in melanoma patients. *Hum Mutat* 2009 May;30(5):811-822.
- (276) Sanchez-Laorden BL, Herraiz C, Valencia JC, Hearing VJ, Jimenez-Cervantes C, Garcia-Borron JC. Aberrant trafficking of human melanocortin 1 receptor variants associated with red hair and skin cancer: Steady-state retention of mutant forms in the proximal golgi. *J Cell Physiol* 2009 Sep;220(3):640-654.

- (277) Pastorino L, Bonelli L, Ghiorzo P, Queirolo P, Battistuzzi L, Balleari E, et al. CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008 Dec;21(6):700-709.
- (278) Healy E. Melanocortin 1 receptor variants, pigmentation, and skin cancer susceptibility. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004 Dec;20(6):283-288.
- (279) Liboutet M, Portela M, Delestaing G, Vilmer C, Dupin N, Gorin I, et al. MC1R and PTCH gene polymorphism in French patients with basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2006 Jul;126(7):1510-1517.
- (280) Sturm RA, Duffy DL, Box NF, Chen W, Smit DJ, Brown DL, et al. The role of melanocortin-1 receptor polymorphism in skin cancer risk phenotypes. *Pigment Cell Res* 2003 Jun;16(3):266-272.
- (281) Box NF, Duffy DL, Irving RE, Russell A, Chen W, Griffyths LR, et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2001 Feb;116(2):224-229.
- (282) Bastiaens MT, ter Huurne JA, Kielich C, Gruis NA, Westendorp RG, Vermeer BJ, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 2001 Apr;68(4):884-894.
- (283) Kessides MC, Wheless L, Hoffman-Bolton J, Clipp S, Alani RM, Alberg AJ. Cigarette smoking and malignant melanoma: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jan;64(1):84-90.
- (284) Chiarugi A, Nardini P, Borgognoni L, Brandani P, Crocetti E, Carli P. Clinico-pathological characteristics of familial melanoma in a Mediterranean population. *Melanoma Res* 2008 Oct;18(5):367-369.

- (285) Barnhill RL, Roush GC, Titus-Ernstoff L, Ernstoff MS, Duray PH, Kirkwood JM. Comparison of nonfamilial and familial melanoma. *Dermatology* 1992;184(1):2-7.
- (286) Burden AD, Newell J, Andrew N, Kavanagh G, Connor JM, MacKie RM. Genetic and environmental influences in the development of multiple primary melanoma. *Arch Dermatol* 1999 Mar;135(3):261-265.
- (287) Goldstein AM, Clark WH,Jr, Fraser MC, Tucker MA. Apparent anticipation in familial melanoma. *Melanoma Res* 1996 Dec;6(6):441-446.
- (288) Serish, Srinivas CR. Minimal erythema dose (Med) to narrow band ultraviolet-B (NB-UVB) broad band ultraviolet-B (BB-UVB)--a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002 Mar-Apr;68(2):63-64.
- (289) Ballone E, Passamonti M, Lappa G, Di Blasio G, Fazii P. Pigmentary traits, nevi and skin phototypes in a youth population of Central Italy. *Eur J Epidemiol* 1999 Feb;15(2):189-195.
- (290) Carli P, Biggeri A, Nardini P, De Giorgi V, Giannotti B. Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population. *Br J Dermatol* 1998 Mar;138(3):422-425.
- (291) Kim YG, Cho KH. Counts of common and atypical melanocytic nevi in Korean young men: assessment of their risks and correlations with associated factors. *J Dermatol* 1996 May;23(5):315-319.
- (292) Dubin N, Pasternack BS, Moseson M. Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions, with emphasis on sun exposure and related variables. *Int J Epidemiol* 1990 Dec;19(4):811-819.
- (293) Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990 Sep 15;46(3):356-361.

- (294) Krickler A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer--a case-control study. *Int J Cancer* 1991 Jul 9;48(5):650-662.
- (295) HODGSON C. Senile lentigo. *Arch Dermatol* 1963 Feb;87:197-207.
- (296) Holzle E. Pigmented lesions as a sign of photodamage. *Br J Dermatol* 1992 Sep;127 Suppl 41:48-50.
- (297) Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994 May;102(5):700-705.
- (298) Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000 Jun;142(6):1154-1159.
- (299) Jung EG, Obert W. The incidence of PUVA lentigines. *Photodermatol* 1986 Feb;3(1):46-47.
- (300) Bastiaens MT, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bavinck JN. Ephelides are more related to pigmentary constitutional host factors than solar lentigines. *Pigment Cell Res* 1999 Oct;12(5):316-322.
- (301) Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res* 2004 Jun;17(3):225-229.
- (302) Guinot C, Latreille J, Morizot F, Ambroisine L, Mauger E, Tenenhaus M, et al. Assessment of sun reactive skin type with multiple correspondence analysis,

hierarchical and tree-structured classification methods. *Int J Cosmet Sci* 2002 Aug;24(4):207-216.

(303) Rodvall YE, Wahlgren CF, Ullen HT, Wiklund KE. Factors related to being sunburnt in 7-year-old children in Sweden. *Eur J Cancer* 2010 Feb;46(3):566-572.

(304) Youn JI, Oh JK, Kim BK, Suh DH, Chung JH, Oh SJ, et al. Relationship between skin phototype and MED in Korean, brown skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 Oct-Dec;13(5-6):208-211.

(305) Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C, Oncology Cooperative Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 2002 Oct 1;101(4):375-379.

(306) Dennis LK, White E, Lee JA, Kristal A, McKnight B, Odland P. Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol* 1996 Feb 1;143(3):248-256.

(307) Fargnoli MC, Altobelli E, Keller G, Chimenti S, Hofler H, Peris K. Contribution of melanocortin-1 receptor gene variants to sporadic cutaneous melanoma risk in a population in central Italy: a case-control study. *Melanoma Res* 2006 Apr;16(2):175-182.

(308) Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, et al. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? *Cancer* 2010 May 15;116(10):2416-2428.

8. Anexos

Tabla 4.1.

Lugar de Nacimiento	Frecuencia	Porcentaje
Ávila	1	1,9
Cáceres	2	3,8
Cádiz	1	1,9
Ciudad Real	2	3,8
Córdoba	1	1,9
Cuenca	1	1,9
Granada	1	1,9
Guadalajara	1	1,9
León	1	1,9
Madrid	31	58,5
Pontevedra	1	1,9
Salamanca	1	1,9
Segovia	2	3,8
Soria	1	1,9
Toledo	2	3,8
Valladolid	1	1,9
Zamora	1	1,9
Zaragoza	1	1,9

Tabla 4.5.

Ulceración histológica	Frecuencia	Porcentaje
No	46	97,9
Sí	1	2,1

Tabla 4.6.

Presencia de CCNM	Frecuencia	Porcentaje
No	51	96,2
Sí	2	3,8

Tabla 4.7.

Presencia de neoplasias no cutáneas	Frecuencia	Porcentaje
No	49	92,5
Sí	4	7,5

Tabla 4.8.

Neoplasias asociadas	Frecuencia	Porcentaje
No	49	92,5
Colon	1	1,9
Linfoma	1	1,9
Mama	1	1,9
Meningioma	1	1,9

Tabla 4.9.

Hábito tabáquico	Frecuencia	Porcentaje
No	27	50,9
Ocasional	8	15,1
Habitual	15	28,3
Pasado	3	5,7

Tabla 4.10.

Antecedentes familiares de melanoma	Frecuencia	Porcentaje
No	45	84,9
Si	8	15,1

Tabla 4.16.

Exposición solar crónica	Frecuencia	Porcentaje
No	20	38,5
Si	32	61,5

Tabla 4.17.

Exposición solar intermitente	Frecuencia	Porcentaje
No	6	12,2
Si	43	87,8

Tabla 4.18.

Quemaduras solares en la infancia	Frecuencia	Porcentaje
No	17	34,7
Si	32	65,3

Tabla 4.19.

Dosis eritema mínima	Frecuencia	Porcentaje
50 mJ/cm ²	2	3,8
100 mJ/cm ²	13	24,5
150 mJ/cm ²	7	13,2
200 mJ/cm ²	20	37,7
250 mJ/cm ²	2	3,8
300 mJ/cm ²	8	15,1
350 mJ/cm ²	1	1,9

Estadísticos de la Tabla 4.30.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,307(a)	3	,151	,133		
Razón de verosimilitudes	5,230	3	,156	,126		
Estadístico exacto de Fisher	5,035			,133		
Asociación lineal por lineal	5,099(b)	1	,024	,040	,024	,017
N de casos válidos	53					

a 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

b El estadístico tipificado es 2,258.

Tabla 4.31.

FOTOTIPO	Color de ojos					Total
	Azul-gris	Verde	Castaño claro	Castaño oscuro	Negro	
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)
2	5 (55,6%)	4 (66,7%)	5 (45,5%)	15 (57,7%)	0 (0,0%)	29 (54,7%)
3	3 (33,3%)	2 (33,3%)	5 (45,5%)	7 (26,9%)	1 (100,0%)	18 (34,0%)
4	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	4 (7,5%)
	9 (100,0%)	6 (100,0%)	11 (100,0%)	26 (100,0%)	1 (100,0%)	53 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.31.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	6,499(a)	12	,889	,883		
Razón de verosimilitudes	8,219	12	,768	,842		
Estadístico exacto de Fisher	8,906			,883		
Asociación lineal por lineal	,001(b)	1	,974	1,000	,524	,067
N de casos válidos	53					

a 17 casillas (85,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,04.

b El estadístico tipificado es ,032.

Estadísticos de la Tabla 4.32.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	30,103(a)	12	,003	,005		
Razón de verosimilitudes	23,494	12	,024	,019		
Estadístico exacto de Fisher	17,729			,038		
Asociación lineal por lineal	12,630(b)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	53					

a 16 casillas (80,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,19.

b El estadístico tipificado es 3,554.

Estadísticos de la Tabla 4.33.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	11,697(a)	9	,231	,219		
Razón de verosimilitudes	13,697	9	,134	,174		
Estadístico exacto de Fisher	9,909			,253		
Asociación lineal por lineal	1,248(b)	1	,264	,297	,156	,042
N de casos válidos	50					

a 11 casillas (68,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,24.

b El estadístico tipificado es -1,117.

Estadísticos de la Tabla 4.34.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,415(a)	9	,400	,406		
Razón de verosimilitudes	11,026	9	,274	,335		
Estadístico exacto de Fisher	8,976			,400		
Asociación lineal por lineal	,631(b)	1	,427	,456	,246	,056
N de casos válidos	50					

a 12 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b El estadístico tipificado es ,794

Tabla 4.35.

		Lentigos			Total
		No	Sólo hombros	Otras localizaciones	
Exposición solar crónica	No	5 (71,4%)	8 (36,4%)	6 (28,6%)	19 (38,0%)
	Si	2 (28,6%)	14 (63,6%)	15 (71,4%)	31 (62,0%)
	Total	7 (100%)	22 (100%)	21 (100%)	50 (100%)

Estadísticos de la Tabla 4.35.

Prueba de razón de verosimilitudes		
Ji-cuadrado	gl	Valor p
-----	-----	-----
4,0621	2	0,1312

Tabla 4.36.

		Lentigos			Total
		No	Sólo hombros	Otras localizaciones	
Exposición solar intermitente	No	3 (42,9%)	12 (60,0%)	12 (57,1%)	27 (12,8%)
	Sí	4 (57,1%)	8 (40,0%)	9 (42,9%)	21 (42,6%)
	Total	7 (100,0%)	20 (100,0%)	21 (100,0%)	48 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.36.

Prueba de razón de verosimilitudes

Ji-cuadrado	gl	Valor p
0,6268	2	0,7309

Estadísticos de la Tabla 4.37.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,268(a)	3	,026	,020		
Razón de verosimilitudes	9,585	3	,022	,029		
Estadístico exacto de Fisher	9,721			,009		
Asociación lineal por lineal	4,502(b)	1	,034	,036	,028	,019
N de casos válidos	49					

a 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,69.

b El estadístico tipificado es -2,122.

Estadísticos de la Tabla 4.38.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	22,752(a)	18	,200	,236		
Razón de verosimilitudes	18,574	18	,419	,365		
Estadístico exacto de Fisher	20,903			,262		
Asociación lineal por lineal	3,638(b)	1	,056	,058	,033	,009
N de casos válidos	53					

a 25 casillas (89,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,04.

b El estadístico tipificado es 1,907.

Estadísticos de la Tabla 4.39.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	20,490(a)	18	,306	,314		
Razón de verosimilitudes	20,398	18	,311	,265		
Estadístico exacto de Fisher	21,740			,184		
Asociación lineal por lineal	3,139(b)	1	,076	,080	,045	,011
N de casos válidos	53					

a 25 casillas (89,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,04.

b El estadístico tipificado es 1,772.

Estadísticos de la Tabla 4.40.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	29,427(a)	18	,043	,083		
Razón de verosimilitudes	20,288	18	,317	,277		
Estadístico exacto de Fisher	22,297			,148		
Asociación lineal por lineal	6,139(b)	1	,013	,013	,008	,002
N de casos válidos	53					

a 25 casillas (89,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,04.

b El estadístico tipificado es 2,478.

Estadísticos de la Tabla 4.41.

	M CONSTITUCIONAL	M FACULTATIVO	E CONSTITUCIONAL	E FACULTATIVO
U de Mann-Whitney	176,000	65,500	185,500	142,000
W de Wilcoxon	1122,000	1011,500	1131,500	1088,000
Z	-,887	-,399	-,671	-,660
Sig. asintót. (bilateral)	,375	,001	,502	,097

a Variable de agrupación: Color piel

Estadísticos de la Tabla 4.42.

	M CONSTITUCIONAL	M FACULTATIVO	E CONSTITUCIONAL	E FACULTATIVO
Chi-cuadrado	3,465	6,648	2,073	2,287
gl	4	4	4	4
Sig. asintót.	,483	,156	,722	,683

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Color pelo

Estadísticos de la Tabla 4.43.

	M CONSTITUCIONAL	M FACULTATIVO	E CONSTITUCIONAL	E FACULTATIVO
Chi-cuadrado	4,764	6,478	2,980	4,034
gl	4	4	4	4
Sig. asintót.	,312	,166	,561	,401

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Color ojos

Tabla 4.44.

	Número de nevos	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	0-25	23,06
	26-50	23,96
	51-100	20,54
	> 100	20,20
M FACULTATIVO	0-25	20,44
	26-50	26,29
	51-100	21,89
	> 100	23,33
E CONSTITUCIONAL	0-25	24,28
	26-50	20,17
	51-100	22,21
	> 100	21,12
E FACULTATIVO	0-25	18,78
	26-50	26,67
	51-100	23,71
	> 100	22,55

Estadísticos de la Tabla 4.44.

	M CONSTITUCIONAL	M FACULTATIVO	E CONSTITUCIONAL	E FACULTATIVO
Chi-cuadrado	,516	1,538	,748	2,899
Gl	2	2	2	2
Sig. asintót.	,773	,463	,688	,235

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Número de nevos

Tabla 4.45.

	Quemaduras solares en la infancia	Rango promedio	Suma de rangos
M CONSTITUCIONAL	No	24,15	410,50
	Sí	25,45	814,50
M FACULTATIVO	No	26,15	444,50
	Sí	24,39	780,50
E CONSTITUCIONAL	No	24,29	413,00
	Sí	25,38	812,00
E FACULTATIVO	No	22,53	383,00
	Sí	26,31	842,00

Anexos de la Tabla 4.45.

	Dosis dem	M CONSTITUCIONAL	M FACULTATIVO	E CONSTITUCIONAL	E FACULTATIVO
U de Mann-Whitney	240,000	257,500	252,500	260,000	230,000
W de Wilcoxon	768,000	410,500	780,500	413,000	383,000
Z	-,693	-,305	-,410	-,252	-,882
Sig. asintót. (bilateral)	,488	,761	,682	,801	,378

a Variable de agrupación: Quemaduras solares en la infancia

Tabla 4.46.

	Dosis DEM	Rango promedio
M CONSTITUCIONAL	0	8,75
	1	23,00
	2	26,64
	3	30,15
	4	30,75
	5	26,81
	6	49,00
M FACULTATIVO	0	8,00
	1	21,38
	2	35,07
	3	27,42
	4	33,50
	5	28,00
	6	52,00
E CONSTITUCIONAL	0	21,75
	1	21,35
	2	19,64
	3	30,32
	4	29,00
	5	29,06
	6	36,50
E FACULTATIVO	0	25,50
	1	25,15
	2	31,71
	3	28,10
	4	30,50
	5	29,00
	6	40,00

Estadísticos de la Tabla 4.46.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig. asintót.
M CONSTITUCIONAL	6,652	6	,354
M FACULTATIVO	9,682	6	,139
E CONSTITUCIONAL	3,686	6	,719
E FACULTATIVO	2,977	6	,812

a. Prueba de KruskalWallis

b. Variable de agrupación: Dosis dem

Estadísticos de la Tabla 4.47.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig. asintót.
M CONSTITUCIONAL	5,330	2	,070
M FACULTATIVO	6,474	2	,039
E CONSTITUCIONAL	3,238	2	,198
E FACULTATIVO	,766	2	,682
DIFERENCIAL E 24	5,229	2	,073
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	4,087	2	,130
DIFERENCIAL E PREDEM 24	4,110	2	,128
DIFERENCIAL M DEM 7 D	,366	2	,833
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	2,025	2	,363
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	,132	2	,936
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	7,363	2	,025
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	9,073	2	,011
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	,457	2	,796
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	7,511	2	,362
DIFERENCIA E 7 D	2,031	2	,023
RECUPERACION E 7 D	,541	2	,763

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Fototipo quemaduras

Tabla 4.48.

	Fototipo global	Rango promedio	Suma de rangos
M CONSTITUCIONAL	2	17,18	532,50
	4	28,42	170,50
M FACULTATIVO	2	17,10	530,00
	4	28,83	173,00
DIFERENCIAL E 24	2	20,94	649,00
	4	9,00	54,00
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	2	17,81	481,00
	4	3,75	15,00
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	2	21,42	664,00
	4	6,50	39,00
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	2	19,15	574,50
	4	11,10	55,50

Estadísticos de la Tabla 4.48.

	M CONST.	M FACULT.	DIF. E 24	DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D
U de Mann-Whitney	36,500	34,000	33,000	5,000	18,000	40,500
W de Wilcoxon	532,500	530,000	54,000	15,000	39,000	55,500
Z	-2,328	-2,431	-2,473	-2,887	-3,090	-1,630
Sig. asintót. (bilateral)	,020	,015	,013	,004	,002	,103
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,017 ^a	,013 ^a	,011 ^a	,001 ^a	,001 ^a	,105 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Fototipo quemaduras

Tabla 4.49.

		Antecedentes familiares melanoma		Total
		No	Sí	
VARIANTES R	0	29 (69,0%)	6 (75,0%)	35 (70,0%)
	1	9 (21,4%)	2 (25,0%)	11 (22,0%)
	2	4 (9,5%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	42 (100,0%)	8 (100,0%)	50 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.49.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,835(a)	2	,659	,734		
Razón de verosimilitudes	1,466	2	,481	,734		
Estadístico exacto de Fisher	,499			1,000		
Asociación lineal por lineal	,399(b)	1	,528	,584	,398	,216
N de casos válidos	50					

a 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,64.

b El estadístico tipificado es -,631.

Tabla 4.50.

		Antecedentes familiares melanoma		Total
		No	Sí	
VARIANTES r	0	23 (54,8%)	5 (62,5%)	28 (56,0%)
	1	16 (38,1%)	3 (37,5%)	19 (38,0%)
	2	3 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	42 (100,0%)	8 (100,0%)	50 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.50.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,644(a)	2	,725	1,000		
Razón de verosimilitudes	1,116	2	,572	,795		
Estadístico exacto de Fisher	,334			1,000		
Asociación lineal por lineal	,394(b)	1	,530	,756	,392	,217
N de casos válidos	50					

a 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,48.

b El estadístico tipificado es -,628.

Tabla 4.51.

		Antecedentes familiares melanoma		Total
		No	Sí	
N VARIANTES	0	12 (27,9%)	3 (37,5%)	15 (29,4%)
	1	17 (39,5%)	2 (25,0%)	19 (37,3%)
	2	10 (23,3%)	3 (37,5%)	13 (25,5%)
	3	4 (9,3%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	43 (100,0%)	8 (100,0%)	51 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.51.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,875(a)	3	,599	,606		
Razón de verosimilitudes	2,468	3	,481	,606		
Estadístico exacto de Fisher	1,591			,690		
Asociación lineal por lineal	,152(b)	1	,697	,838	,435	,154
N de casos válidos	51					

a 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,63.

b El estadístico tipificado es -,389.

Estadísticos de la Tabla 4.52.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,835(a)	2	,659	,734		
Razón de verosimilitudes	1,466	2	,481	,734		
Estadístico exacto de Fisher	,499			1,000		
Asociación lineal por lineal	,399(b)	1	,528	,584	,398	,216
N de casos válidos	50					

a 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,64.

b El estadístico tipificado es -,631.

Estadísticos de la Tabla 4.53.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,644(a)	2	,725	1,000		
Razón de verosimilitudes	1,116	2	,572	,795		
Estadístico exacto de Fisher	,334			1,000		
Asociación lineal por lineal	,394(b)	1	,530	,756	,392	,217
N de casos válidos	50					

a 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,48.

b El estadístico tipificado es -,628.

Estadísticos de la Tabla 4.54.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,739(a)	3	,192	,178		
Razón de verosimilitudes	4,940	3	,176	,206		
Estadístico exacto de Fisher	4,883			,150		
Asociación lineal por lineal	,660(b)	1	,416	,443	,274	,117
N de casos válidos	51					

a 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,71.

b El estadístico tipificado es -,813.

Estadísticos de la Tabla 4.55.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,299(a)	8	,829	,819		
Razón de verosimilitudes	6,930	8	,544	,647		
Estadístico exacto de Fisher	5,934			,733		
Asociación lineal por lineal	,471(b)	1	,493	,517	,286	,062
N de casos válidos	50					

a 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.

b El estadístico tipificado es ,686.

Estadísticos de la Tabla 4.56.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	10,049(a)	8	,262	,227		
Razón de verosimilitudes	12,231	8	,141	,141		
Estadístico exacto de Fisher	9,868			,225		
Asociación lineal por lineal	,778(b)	1	,378	,438	,221	,055
N de casos válidos	50					

- a 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.
b El estadístico tipificado es ,882.

Estadísticos de la Tabla 4.57.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	14,381(a)	12	,277	,276		
Razón de verosimilitudes	16,435	12	,172	,213		
Estadístico exacto de Fisher	13,421			,276		
Asociación lineal por lineal	3,129(b)	1	,077	,083	,043	,011
N de casos válidos	51					

- a 17 casillas (85,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.
b El estadístico tipificado es 1,769.

Estadísticos de la Tabla 4.58.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	40,215(a)	8	,000	,000		
Razón de verosimilitudes	26,107	8	,001	,001		
Estadístico exacto de Fisher	19,756			,001		
Asociación lineal por lineal	13,694(b)	1	,000	,000	,000	,000
N de casos válidos	50					

- a 13 casillas (86,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,40.
b El estadístico tipificado es -3,701.

Estadísticos de la Tabla 4.59.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	13,209(a)	8	,105	,105		
Razón de verosimilitudes	17,225	8	,028	,032		
Estadístico exacto de Fisher	13,020			,048		
Asociación lineal por lineal	,270(b)	1	,604	,682	,339	,071
N de casos válidos	50					

- a 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,30.
b El estadístico tipificado es -,519.

Estadísticos de la Tabla 4.60.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	35,867(a)	12	,000	,000		
Razón de verosimilitudes	37,228	12	,000	,000		
Estadístico exacto de Fisher	27,101			,001		
Asociación lineal por lineal	9,999(b)	1	,002	,001	,001	,000
N de casos válidos	51					

- a 17 casillas (85,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,39.
b El estadístico tipificado es -3,162.

Tabla 4.61.

		Número de nevos melanocíticos				Total
		0-25	26-50	51-100	> 100	
VARIANTES R	0	14 (77,8%)	9 (81,8%)	8 (61,5%)	2 (40,0%)	33 (70,2%)
	1	2 (11,1%)	2 (18,2%)	4 (30,8%)	2 (40,0%)	10 (21,3%)
	2	2 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	1 (20,0%)	4 (8,5%)
	Total	18 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	5 (100%)	47 (100%)

Estadísticos de la Tabla 4.61.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,310(a)	6	,505	,527		
Razón de verosimilitudes	6,080	6	,414	,563		
Estadístico exacto de Fisher	5,783			,406		
Asociación lineal por lineal	1,766(b)	1	,184	,194	,114	,036
N de casos válidos	47					

a 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,43.

b El estadístico tipificado es 1,329.

Tabla 4.62.

		Número de nevos melanocíticos				Total
		0-25	26-50	51-100	> 100	
VARIANTES r	0	11 (61,1%)	5 (45,5%)	8 (61,5%)	2 (40,0%)	26 (55,3%)
	1	6 (33,3%)	5 (45,5%)	4 (30,8%)	3 (60,0%)	18 (38,3%)
	2	1 (5,6%)	1 (9,1%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	3 (6,4%)
	Total	18 (100%)	11 (100%)	13 (100%)	5 (100%)	47 (100%)

Estadísticos de la Tabla 4.62.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,176(a)	6	,903	,945		
Razón de verosimilitudes	2,427	6	,877	,955		
Estadístico exacto de Fisher	2,739			,921		
Asociación lineal por lineal	,108(b)	1	,743	,823	,413	,084
N de casos válidos	47					

a 8 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

b El estadístico tipificado es ,328.

Tabla 4.63.

		Número de nevos melanocíticos				Total
		0-25	26-50	51-100	> 100	
N VARIANTES	0	7 (38,9%)	2 (18,2%)	4 (28,6%)	1 (20,0%)	14 (29,2%)
	1	5 (27,8%)	6 (54,5%)	5 (35,7%)	1 (20,0%)	17 (35,4%)
	2	5 (27,8%)	3 (27,3%)	3 (21,4%)	2 (40,0%)	13 (27,1%)
	3	1 (5,6%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)	1 (20,0%)	4 (8,3%)
	Total	18 (100%)	11 (100%)	14 (100%)	5 (100%)	48 (100%)

Estadísticos de la Tabla 4.63.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,925(a)	9	,747	,784		
Razón de verosimilitudes	6,457	9	,693	,818		
Estadístico exacto de Fisher	6,004			,780		
Asociación lineal por lineal	1,442(b)	1	,230	,241	,132	,029
N de casos válidos	48					

a 14 casillas (87,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,42.

b El estadístico tipificado es 1,201.

Tabla 4.64.

		Lentigos			Total
		No	Sólo hombros	Otras localizaciones	
VARIANTES R	0	5 (71,4%)	15 (71,4%)	13 (68,4%)	33 (70,2%)
	1	1 (14,3%)	4 (19,0%)	5 (26,3%)	10 (21,3%)
	2	1 (14,3%)	2 (9,5%)	1 (5,3%)	4 (8,5%)
	Total	7 (100%)	21 (100%)	19 (100%)	47 (100%)

Estadísticos de la Tabla 4.64.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,768(a)	6	,837	,853		
Razón de verosimilitudes	3,512	6	,742	,863		
Estadístico exacto de Fisher	2,722			,874		
Asociación lineal por lineal	,188(b)	1	,665	,679	,364	,073
N de casos válidos	47					

a 10 casillas (83,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,26.

b El estadístico tipificado es -,433.

Tabla 4.65.

		Lentigos			Total
		No	Sólo hombros	Otras localizaciones	
VARIANTES r	0	2 (28,6%)	14 (66,7%)	10 (52,6%)	26 (55,3%)
	1	4 (57,1%)	6 (28,6%)	8 (42,1%)	18 (38,3%)
	2	1 (14,3%)	1 (4,8%)	1 (5,3%)	3 (6,4%)
	Total	7 (100,0%)	21 (100,0%)	19 (100,0%)	47 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.65.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3,820(a)	6	,701	,728		
Razón de verosimilitudes	3,965	6	,681	,764		
Estadístico exacto de Fisher	4,759			,579		
Asociación lineal por lineal	1,227(b)	1	,268	,281	,161	,046
N de casos válidos	47					

a 8 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,19.

b El estadístico tipificado es -1,108.

Tabla 4.66.

		Lentigos			Total
		No	Sólo hombros	Otras localizaciones	
N VARIANTES	0	0 (0,0%)	7 (33,3%)	7 (35,0%)	14 (29,2%)
	1	5 (71,4%)	8 (38,1%)	4 (20,0%)	17 (35,4%)
	2	1 (14,3%)	4 (19,0%)	8 (40,0%)	13 (27,1%)
	3	1 (14,3%)	2 (9,5%)	1 (5,0%)	4 (8,3%)
	Total	7 (100,0%)	21 (100,0%)	20 (100,0%)	48 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.66.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	10,880(a)	9	,284	,283		
Razón de verosimilitudes	13,271	9	,151	,233		
Estadístico exacto de Fisher	10,525			,234		
Asociación lineal por lineal	,571(b)	1	,450	,483	,249	,042
N de casos válidos	48					

a 12 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,25.

b El estadístico tipificado es -,756.

Estadísticos de la Tabla 4.67.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,383(a)	2	,304	,361		
Razón de verosimilitudes	3,318	2	,190	,235		
Estadístico exacto de Fisher	1,819			,486		
Asociación lineal por lineal	2,310(b)	1	,129	,191	,102	,073
N de casos válidos	46					

a 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,98.

b El estadístico tipificado es 1,520.

Estadísticos de la Tabla 4.68.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,127(a)	2	,938	,887		
Razón de verosimilitudes	,128	2	,938	,887		
Estadístico exacto de Fisher	,348			1,000		
Asociación lineal por lineal	,064(b)	1	,801	1,000	,507	,194
N de casos válidos	46					

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,98.

b El estadístico tipificado es ,252.

Estadísticos de la Tabla 4.69

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	5,414(a)	3	,144	,136		
Razón de verosimilitudes	6,585	3	,086	,108		
Estadístico exacto de Fisher	4,883			,157		
Asociación lineal por lineal	3,008(b)	1	,083	,105	,056	,029
N de casos válidos	47					

a 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,36.

b El estadístico tipificado es 1,734.

Tabla 4.70.

		Dosis DEM							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
VARIANTES R	0	0 0,0%	11 84,6%	2 40,0%	13 68,4%	2 100,0%	6 75,0%	1 100,0%	35 70,0%
	1	1 50,0%	2 15,4%	3 60,0%	3 15,8%	0 0,0%	2 25%	0 0,0%	11 22,0%
	2	1 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 15,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 8,0%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	5 100,0%	19 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	50 100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.70.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	16,311(a)	12	,177	,197		
Razón de verosimilitudes	16,805	12	,157	,155		
Estadístico exacto de Fisher	14,524			,181		
Asociación lineal por lineal	,769(b)	1	,380	,421	,215	,041
N de casos válidos	50					

a 18 casillas (85,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.

b El estadístico tipificado es -,877.

Tabla 4.71.

		Dosis DEM							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
VARIANTES r	0	2 100,0%	8 61,5%	2 40,0%	10 52,6%	0 0,0%	5 62,5%	1 100,0%	28 56,0%
	1	0 0,0%	4 30,8%	3 60,0%	8 42,1%	2 100,0%	2 25,0%	0 0,0%	19 38,0%
	2	0 0,0%	1 7,7%	0 0,0%	1 5,3%	0 0,0%	1 12,5%	0 0,0%	3 6,0%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	5 100,0%	19 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	50 100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.71.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	8,217(a)	12	,768	,746		
Razón de verosimilitudes	10,091	12	,608	,710		
Estadístico exacto de Fisher	10,024			,743		
Asociación lineal por lineal	,211(b)	1	,646	,706	,351	,054
N de casos válidos	50					

a 18 casillas (85,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

b El estadístico tipificado es ,460.

Tabla 4.72.

		Dosis DEM							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
N VARIANTES	0	0 0,0%	6 46,2%	1 16,7%	3 15,8%	0 0,0%	4 50,0%	1 100,0%	15 29,4%
	1	1 50,0%	4 30,8%	3 50,0%	8 42,1%	1 50,0%	2 25,0%	0 0,0%	19 37,3%
	2	1 50,0%	2 15,4%	1 16,7%	7 36,8%	1 50,0%	1 12,5%	0 0,0%	13 25,5%
	3	0 0,0%	1 7,7%	1 16,7%	1 5,3%	0 0,0%	1 12,5%	0 0,0%	4 7,8%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	6 100,0%	19 100,0%	2 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	51 100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.72.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	12,953(a)	18	,794	,841		
Razón de verosimilitudes	14,166	18	,718	,868		
Estadístico exacto de Fisher	15,180			,700		
Asociación lineal por lineal	,092(b)	1	,762	,803	,403	,038
N de casos válidos	51					

a 26 casillas (92,9%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.

b El estadístico tipificado es -,303.

Estadísticos de la Tabla 4.73.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	10,821(a)	6	,094	,103		
Razón de verosimilitudes	12,056	6	,061	,061		
Estadístico exacto de Fisher	8,990			,119		
Asociación lineal por lineal	7,749(b)	1	,005	,005	,002	,002
N de casos válidos	50					

a 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b El estadístico tipificado es -2,784.

Estadísticos de la Tabla 4.74.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,159(a)	6	,904	,905		
Razón de verosimilitudes	3,127	6	,793	,853		
Estadístico exacto de Fisher	2,714			,938		
Asociación lineal por lineal	,244(b)	1	,621	,745	,369	,114
N de casos válidos	50					

a 8 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b El estadístico tipificado es ,494.

Estadísticos de la Tabla 4.75.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	13,782(a)	9	,130	,118		
Razón de verosimilitudes	13,640	9	,136	,172		
Estadístico exacto de Fisher	11,689			,131		
Asociación lineal por lineal	5,476(b)	1	,019	,021	,011	,005
N de casos válidos	51					

a 11 casillas (68,8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b El estadístico tipificado es -2,340.

Estadísticos de la Tabla 4.76.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	8,595(a)	6	,198	,207		
Razón de verosimilitudes	8,878	6	,181	,212		
Estadístico exacto de Fisher	7,092			,242		
Asociación lineal por lineal	3,960(b)	1	,047	,053	,027	,016
N de casos válidos	50					

a 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b El estadístico tipificado es -1,990.

Tabla 4.76.

		Fototipo quemaduras				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES R	0	0 (0,0%)	20 (69,0%)	10 (76,9%)	5 (83,3%)	35 (70,0%)
	1	1 (50,0%)	6 (20,7%)	3 (23,1%)	1 (16,7%)	11 (22,0%)
	2	1 (50,0%)	3 (10,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	2 (100,0%)	29 (100,0%)	13 (100,0%)	6 (100,0%)	50 (100,0%)

Tabla 4.77.

		Fototipo quemaduras				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES r	0	2 (100,0%)	15 (51,7%)	8 (61,5%)	3 (50,0%)	28 (56,0%)
	1	0 (0,0%)	12 (41,4%)	4 (30,8%)	3 (50,0%)	19 (38,0%)
	2	0 (0,0%)	2 (6,9%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	2 (100,0%)	29 (100,0%)	13 (100,0%)	6 (100,0%)	50 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.77.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,730(a)	6	,842	,851		
Razón de verosimilitudes	3,822	6	,701	,782		
Estadístico exacto de Fisher	3,072			,897		
Asociación lineal por lineal	,023(b)	1	,879	1,000	,494	,118
N de casos válidos	50					

a. 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b. El estadístico tipificado es ,153.

Tabla 4.78.

		Fototipo quemaduras				Total
		1	2	3	4	
N VARIANTES	0	0 (0,0%)	5 (17,2%)	7 (50,0%)	3 (30,0%)	15 (29,4%)
	1	0 (0,0%)	14 (48,3%)	4 (28,6%)	1 (16,7%)	19 (37,3%)
	2	2 (100,0%)	7 (24,1%)	2 (14,3%)	2 (33,3%)	13 (25,5%)
	3	0 (0,0%)	3 (10,3%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	2 (100,0%)	29 (100,0%)	14 (100,0%)	6 (100,0%)	51 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.78.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	13,666(a)	9	,135	,122		
Razón de verosimilitudes	13,731	9	,132	,174		
Estadístico exacto de Fisher	11,331			,160		
Asociación lineal por lineal	3,882(b)	1	,049	,056	,029	,012
N de casos válidos	51					

a. 12 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b. El estadístico tipificado es -1,970.

Tabla 4.79.

		Fototipo bronceado				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES R	0	1 (50,0%)	16 (61,5%)	12 (75,0%)	6 (100,0%)	35 (70,0%)
	1	0 (0,0%)	7 (26,9%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	11 (22,0%)
	2	1 (50,0%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)
	Total	2 (100,0%)	26 (100,0%)	16 (100,0%)	6 (100,0%)	50 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.79.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,898(a)	6	,129	,132		
Razón de verosimilitudes	10,853	6	,093	,107		
Estadístico exacto de Fisher	7,332			,229		
Asociación lineal por lineal	5,401(b)	1	,020	,024	,011	,007
N de casos válidos	50					

a 9 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b El estadístico tipificado es -2,324.

Tabla 4.80.

		Fototipo bronceado				Total
		1	2	3	4	
VARIANTES r	0	1 (50,0%)	15 (57,7%)	8 (50,0%)	4 (66,7%)	28 (56,0%)
	1	0 (0,0%)	10 (38,5%)	7 (43,8%)	2 (33,3%)	19 (38,0%)
	2	1 (50,0%)	1 (3,8%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)
	Total	2 (100,0%)	26 (100,0%)	16 (100,0%)	6 (100,0%)	50 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.80.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	8,202(a)	6	,224	,249		
Razón de verosimilitudes	5,371	6	,497	,592		
Estadístico exacto de Fisher	5,358			,505		
Asociación lineal por lineal	,372(b)	1	,542	,651	,328	,102
N de casos válidos	50					

a 8 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

b El estadístico tipificado es -,610.

Tabla 4.81.

		Fototipo bronceado				Total
		1	2	3	4	
N VARIANTES	0	0 (0,0%)	5 (18,5%)	6 (37,5%)	4 (66,7%)	15 (29,4%)
	1	0 (0,0%)	12 (44,4%)	6 (37,5%)	1 (16,7%)	19 (37,3%)
	2	2 (100,0%)	7 (25,9%)	3 (18,8%)	1 (16,7%)	13 (25,5%)
	3	0 (0,0%)	3 (11,1%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)
	Total	2 (100,0%)	27 (100,0%)	16 (100,0%)	6 (100,0%)	51 (100,0%)

Estadísticos de la Tabla 4.81.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	12,541(a)	9	,185	,176		
Razón de verosimilitudes	12,189	9	,203	,274		
Estadístico exacto de Fisher	9,668			,308		
Asociación lineal por lineal	5,842(b)	1	,016	,015	,009	,004
N de casos válidos	51					

a 12 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,16.

b El estadístico tipificado es -2,417.

Tabla 4.82.2.

DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	0	20,57
	1	20,25
	2	20,50
DIFERENCIAL E PREDEM 24	0	26,54
	1	20,33
	2	16,00
DIFERENCIAL M DEM 7 D	0	22,45
	1	31,82
	2	21,25
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	0	22,69
	1	22,33
	2	21,38
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	0	20,53
	1	25,88
	2	14,62
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	0	20,39
	1	17,88
	2	26,50
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	0	23,69
	1	24,67
	2	31,25
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	0	22,21
	1	19,12
	2	16,00
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	0	20,48
	1	28,78
	2	24,00
DIFERENCIA E 7 D	0	24,59
	1	23,91
	2	25,38
RECUPERACION E 7 D	0	25,04
	1	27,23
	2	18,50

Estadísticos de las Tablas 4.82.1 y 4.82.2.

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Chi-cuadrado	Gl	Sig. asintót.
M CONSTITUCIONAL	3,243	2	,198
M FACULTATIVO	3,217	2	,200
E CONSTITUCIONAL	,081	2	,960
E FACULTATIVO	2,174	2	,337
DIFERENCIAL E 24	,759	2	,684
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	,005	2	,998
DIFERENCIAL E PREDEM 24	3,017	2	,221
DIFERENCIAL M DEM 7 D	3,931	2	,140
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	,041	2	,980
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	2,503	2	,286
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	1,459	2	,482
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	1,050	2	,592
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	1,187	2	,552
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	3,003	2	,223
DIFERENCIA E 7 D	,037	2	,982
RECUPERACION E 7 D	1,096	2	,578

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: VARIANTES R

Tabla 4.83.2.

DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	0	19,05
	1	22,28
	2	23,38
	3	38,25
DIFERENCIAL E PREDEM 24	0	24,43
	1	27,39
	2	21,88
	3	25,75
DIFERENCIAL M DEM 7 D	0	21,77
	1	28,32
	2	20,04
	3	35,88
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	0	22,92
	1	23,39
	2	21,08
	3	28,67
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	0	16,72
	1	24,97
	2	17,08
	3	27,00
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	0	20,60
	1	20,00
	2	20,42
	3	24,50
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	0	22,67
	1	25,33
	2	23,17
	3	37,75
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	0	22,78
	1	23,79
	2	16,29
	3	18,67
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	0	20,25
	1	23,72
	2	22,17
	3	33,00
DIFERENCIA E 7 D	0	27,73
	1	26,21
	2	18,85
	3	30,38
RECUPERACION E 7 D	0	23,18
	1	26,24
	2	23,27
	3	37,38

Estadísticos de las Tablas 4.83.1. y 4.83.2.

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Chi-cuadrado	Gl	Sig. asintót.
M CONSTITUCIONAL	6,585	3	,086
M FACULTATIVO	1,051	3	,789
E CONSTITUCIONAL	1,237	3	,744
E FACULTATIVO	3,160	3	,368
DIFERENCIAL E 24	9,695	3	,021
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	6,632	3	,085
DIFERENCIAL E PREDEM 24	1,112	3	,774
DIFERENCIAL M DEM 7 D	5,580	3	,134
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	,870	3	,833
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	5,053	3	,168
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	,265	3	,967
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	3,792	3	,285
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	3,091	3	,378
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	2,403	3	,493
DIFERENCIA E 7 D	3,591	3	,309
RECUPERACION E 7 D	3,366	3	,339

a. Prueba de Kruskal-Wallis

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Chi-cuadrado	Gl	Sig. asintót.
M CONSTITUCIONAL	6,585	3	,086
M FACULTATIVO	1,051	3	,789
E CONSTITUCIONAL	1,237	3	,744
E FACULTATIVO	3,160	3	,368
DIFERENCIAL E 24	9,695	3	,021
DIFERENCIAL E 24 POSTDEM	6,632	3	,085
DIFERENCIAL E PREDEM 24	1,112	3	,774
DIFERENCIAL M DEM 7 D	5,580	3	,134
DIFERENCIAL M PREDEM 7 D	,870	3	,833
DIFERENCIAL M POSTDEM 7 D	5,053	3	,168
DIFERENCIA E POSTDEM-DEM 24	,265	3	,967
DIFERENCIA E DEM-PREDEM 24	3,792	3	,285
DIFERENCIA M POSTDEM – DEM 7 D	3,091	3	,378
DIFERENCIA M DEM – PREDEM 7 D	2,403	3	,493
DIFERENCIA E 7 D	3,591	3	,309
RECUPERACION E 7 D	3,366	3	,339

b. Variable de agrupación: N VARIANTES

Estadísticos de la Tabla 4.84.

Chi cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,142 ^a	1	,143		
Corrección por continuidad ^b	1,156	1	,282		
Razón de verosimilitudes	2,511	1	,113		
Estadístico exacto de Fisher				,247	,140
Asociación lineal por lineal	2,101	1	,147		
N de casos válidos	52				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,88.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2

Estadísticos de la Tabla 4.87.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,563 ^a	4	,468
Razón de verosimilitudes	5,461	4	,243
Asociación lineal por lineal	,307	1	,579
N de casos válidos	52		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,29.

Estadísticos de la Tabla 4.88.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,998 ^a	3	,802
Razón de verosimilitudes	1,546	3	,672
Asociación lineal por lineal	,001	1	,973
N de casos válidos	52		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,58.

Tabla 4.89.

		Dosis Eritema Mínima							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
V60L	Presente	0 0,0%	3 23,1%	2 28,6%	6 31,6%	1 50,0%	3 37,5%	0 0,0%	15 28,8%
	Ausente	2 100,0%	10 76,9%	5 71,4%	13 68,4%	1 50,0%	5 62,5%	1 100,0%	37 71,2%
	Total	2 100,0%	13 100,0%	7 100,0%	19 100,0%	1 100,0%	8 100,0%	1 100,0%	52 100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.89.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,224 ^a	6	,898
Razón de verosimilitudes	3,002	6	,809
Asociación lineal por lineal	,738	1	,390
N de casos válidos	52		

a. 10 casillas (71,4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,29.

Tabla 4.90.

		V60L
M CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	-,110
	Sig. (bilateral)	0,436
M FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-,206
	Sig. (bilateral)	0,142
E CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	-,107
	Sig. (bilateral)	0,448
E FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-,103
	Sig. (bilateral)	0,466

Estadísticos de la Tabla 4.91.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,151 ^a	1	,283		
Corrección por continuidad ^b	,253	1	,615		
Razón de verosimilitudes	,993	1	,319		
Estadístico exacto de Fisher				,284	,284
Asociación lineal por lineal	1,129	1	,288		
N de casos válidos	51				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,06.

Estadísticos de la Tabla 4.94.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,125 ^a	4	,537
Razón de verosimilitudes	4,887	4	,299
Asociación lineal por lineal	1,914	1	,166
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Estadísticos de la Tabla 4.95.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,595 ^a	,731
Razón de verosimilitudes	3,441	,752
Asociación lineal por lineal	,000	1,000
N de casos válidos	51	

a. 10 casillas (71,4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Tabla 4.96

		T314T
M CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	0,240
	Sig. (bilateral)	0,090
M FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-0,192
	Sig. (bilateral)	0,176
E CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	-0,050
	Sig. (bilateral)	0,730
E FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-0,178
	Sig. (bilateral)	0,212

Estadísticos de la Tabla 4.97.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,004 ^a	1	,947		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,005	1	,946		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,716
Asociación lineal por lineal	,004	1	,947		
N de casos válidos	51				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,06.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estadísticos de la Tabla 4.100.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,386 ^a	4	,847
Razón de verosimilitudes	2,150	4	,708
Asociación lineal por lineal	,079	1	,779
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Estadísticos de la Tabla 4.101.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,260 ^a	3	,235
Razón de verosimilitudes	3,797	3	,284
Asociación lineal por lineal	3,048	1	,081
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,24.

Tabla 4.102.

		Dosis Eritema Mínima							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
D294H	Presente	2	1	2	4	0	0	0	9
		100,0%	7,7%	16,7%	21,1%	0,0%	0,0%	0,0%	17,6%
	Ausente	0	12	5	15	2	8	1	42
		0,0%	92,3%	83,3%	78,9%	100,0%	100,0%	100,0%	82,4%
	Total	2	13	6	19	2	8	1	51
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.102.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,870 ^a	6	,333
Razón de verosimilitudes	7,565	6	,272
Asociación lineal por lineal	,750	1	,386
N de casos válidos	51		

a. 10 casillas (71,4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Tabla 4.103.

		D294H
M CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	0,074
	Sig. (bilateral)	0,604
	N	51
M FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	0,198
	Sig. (bilateral)	0,163
	N	51
E CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	-0,254
	Sig. (bilateral)	0,072
	N	51
E FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-0,083
	Sig. (bilateral)	0,564
	N	51

Estadísticos de la Tabla 4.104.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,683 ^a	1	,409		
Corrección por continuidad ^b	,002	1	,963		
Razón de verosimilitudes	1,204	1	,272		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,551
Asociación lineal por lineal	,670	1	,413		
N de casos válidos	51				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estadísticos de la Tabla 4.107.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,133 ^a	4	,388
Razón de verosimilitudes	4,074	4	,396
Asociación lineal por lineal	,197	1	,657
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

Estadísticos de la Tabla 4.108.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,516 ^a	3	,057
Razón de verosimilitudes	3,768	3	,288
Asociación lineal por lineal	1,429	1	,232
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Tabla 4.109.

		Dosis Eritema Mínima							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
R151C	Presente	0	0	1	2	0	1	0	3
		0,0%	0,0%	16,0%	10,0%	0,0%	12,0%	0,0%	7,8%
	Ausente	2	13	5	17	2	7	1	48
		100,0%	100,0%	83,0%	89,0%	100,0%	87,0%	100,0%	92,2%
	Total	2	13	6	19	2	8	1	51
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.109.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,873 ^a	6	,825
Razón de verosimilitudes	4,004	6	,676
Asociación lineal por lineal	1,406	1	,236
N de casos válidos	51		

a. 10 casillas (71,4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

Tabla 4.110.

		R151C
M CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	0,119
	Sig. (bilateral)	0,406
	N	51
M FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	0,000
	Sig. (bilateral)	1,000
	N	51
E CONSTITUCIONAL	Coefficiente de correlación	0,136
	Sig. (bilateral)	0,342
	N	51
E FACULTATIVO	Coefficiente de correlación	-0,096
	Sig. (bilateral)	0,502
	N	51

Estadísticos de la Tabla 4.111.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,683 ^a	1	,409		
Corrección por continuidad ^b	,002	1	,963		
Razón de verosimilitudes	1,204	1	,272		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,551
Asociación lineal por lineal	,670	1	,413		
N de casos válidos	51				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estadísticos de la Tabla 4.114.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,218 ^a	4	,696
Razón de verosimilitudes	2,397	4	,663
Asociación lineal por lineal	,004	1	,953
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

Estadísticos de la Tabla 4.115.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,833 ^a	3	,418
Razón de verosimilitudes	3,982	3	,263
Asociación lineal por lineal	1,429	1	,232
N de casos válidos	51		

a. 6 casillas (75,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,12.

Tabla 4.116

		Dosis Eritema Mínima							Total
		0	1	2	3	4	5	6	
R160W	Presente	1	0	0	2	0	0	0	3
		50,0%	0,0%	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%
	Ausente	1	13	6	17	2	8	1	48
		50,0%	100,0%	100,0%	89,5%	100,0%	100,0%	100,0%	94,1%
	Total	2	13	6	19	2	8	1	51
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Estadísticos de la Tabla 4.116.
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,646 ^a	6	,140
Razón de verosimilitudes	7,260	6	,297
Asociación lineal por lineal	,625	1	,429
N de casos válidos	51		

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,646 ^a	6	,140
Razón de verosimilitudes	7,260	6	,297
Asociación lineal por lineal	,625	1	,429
N de casos válidos	51		

a. 10 casillas (71,4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,06.

Tabla 4.117.

		R160W
M CONSTITUCIONAL	Coeficiente de correlación	0,238
	Sig. (bilateral)	0,093
	N	51
M FACULTATIVO	Coeficiente de correlación	0,385
	Sig. (bilateral)	0,005
	N	51
E CONSTITUCIONAL	Coeficiente de correlación	0,170
	Sig. (bilateral)	0,233
	N	51
E FACULTATIVO	Coeficiente de correlación	0,108
	Sig. (bilateral)	0,452
	N	51

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

Ocurren requisitos cumplidos que el trabajo reúne todos y cada uno de las condiciones por su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral.

Fecha 17-2-2011

Firma

D.N.I. 1623520-L

Fecha 17/2/2011

Firma

D.N.I. 9011238E

Fecha 17/2/2011

Firma

D.N.I. 218431-L

(6) EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre	Prof. D. WIS COLLADO YORRITA	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I.
--------	------------------------------	---	--------

Centro	FACULTAD DE MEDICINA - UCM.		
--------	-----------------------------	--	--

Nombre	Prof. D. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ DE TERRELOS.	D.N.I.
--------	--	--------

Centro	FACULTAD DE MEDICINA - UCM.	
--------	-----------------------------	--

Nombre		D.N.I.
--------	--	--------

Centro	
--------	--

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO

(Se deberá reflejar la aprobación de la administración a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

DR. D. RAFAEL ENRÍQUEZ DE SALAMANCA LORENTE, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UCM Y RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA INTERNA

INFORMA:

Que D. Pablo De la cueva Dobao ha presentado en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid su trabajo de tesis doctoral titulado "Estudio y correlación del fenotipo cutáneo, la sensibilidad cutánea a la radiación ultravioleta y las variantes alélicas del gen MC1R en pacientes con melanoma cutáneo en una población española", que ha sido dirigido por los profesores, D. Pablo Lázaro Ochaíta, D. José A. Avilés Izquierdo y D. Jesús Millán-Núñez Cortés. Tras su oportuna valoración, este Departamento da su conformidad para que la mencionada tesis sea elevada a la Comisión de Doctorado de la Universidad, se proceda a la tramitación que corresponda, y si se estima conveniente, pueda ser aprobada para su estudio por el Tribunal nombrado al efecto.

Fecha 1/03/2011

Firma



Informe de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	PABLO DE LA CUEVA DOBAO
Título de la Tesis	ESTUDIO Y CORRELACION DEL FENOTIPO CUTANEO, LA SENSIBILIDAD CUTANEA A LA RADIACION ULTRAVIOLETA Y LAS VARIANTES ALELICAS DEL GEN MCIR EN PACIENTES CON MELANOMA CUTANEO EN LA POBLACION ESPAÑOLA
Facultad o Centro	MEDICINA

DATOS DEL EVALUADOR		
Nombre	LUIS COLLADO YURRITA	
Centro	FAC MEDICINA	
D.N.I.	5379605	
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	Interno (táchese lo que proceda)	Externo (táchese lo que proceda)

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología		X		
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME RAZONADO:
(continuar en el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

La patología objeto del presente estudio, analiza los diferentes fenotipos cutaneos en relacion con el Melanoma constituye actualmente un tema de plena vigencia científica. Tanto el planteamiento del estudio como el método propuesto y la revisión bibliografía, reúnen los requisitos de originalidad, y rigor científico lo que le hace plenamente adecuado para su defensa como tesis doctoral

Madrid, a 28 de Febreo de 2011

Fdo.: Prof Dr. Luis Collado Yurrita

Este impreso deberá entregarse al responsable del Programa de Doctorado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.



Informe de los evaluadores especialistas en la materia de la Tesis Doctoral para su admisión a trámite (Artº 4.9 b) y 4.9 c) de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007.

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL

Nombre del Doctorando	Pablo de la Cueva Ojeda
Título de la Tesis	Estudio de la correlación del fenotipo cutáneo, la sensibilidad ante las radiaciones ultravioleta y la variación alelica del gen HCSX en pacientes con melanoma cutáneo.
Facultad o Centro	F. Medicina

DATOS DEL EVALUADOR

Nombre	Javier Paez de Torres		
Centro	F. de Medicina		
D.N.I.	28115872 B		
Deberá indicarse si es interno o Externo al programa de posgrado	<input checked="" type="checkbox"/> Interno (táchese lo que proceda)	<input type="checkbox"/> Externo (táchese lo que proceda)	

VALORACIÓN DE LA TESIS

	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad		X		
Definición Objetivos		X		
Metodología			X	
Relevancia Resultados		X		
Discusión / Conclusiones		X		

INFORME RAZONADO:

(continuar en el reverso o adjuntar cuantas hojas adicionales considere oportuno)

Realiza un interesante estudio acerca de la relación de los rasgos ultravioleta sobre distintos fenotipos cutáneos y antecedentes clínicos de los pacientes con aplicación de metodologías adecuadas e inclusión de novedosos estudios genéticos. El estudio estadístico es exhaustivo, analiza los datos y las conclusiones son coherentes con los objetivos propuestos.

Madrid, a

23 de febrero 2011.

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al responsable del Programa de Doctorado para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral (artº 4.13 de la Normativa de desarrollo de los artículos 21 y 22 del R.D. 1393/2007).

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM

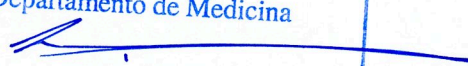
A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D. Pablo de la Cueva Dobao

Titulado: “ESTUDIO Y CORRELACIÓN DEL FENOTIPO CUTÁNEO, LA SENSIBILIDAD CUTÁNEA A LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y LAS VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN MC1R EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO EN UNA POBLACIÓN ESPAÑOLA”

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las NORMAS DE CALIDAD APROBADAS POR ESTE DEPARTAMENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LAS TESIS DOCTORALES (cuya copia se adjunta) y cumple los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 1 de Marzo de 2011

Director
Departamento de Medicina

Prof. D. Rafael Enríquez de Salamanca

Director Dpto. Medicina